

Beeinträchtigt Kollagenvlies die Wundheilung nach medianer Sternotomie?

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jenna Stella  
aus Wipperfürth

Gießen 2014

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Böning

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Unterstützer: Dr. Peter Roth

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. biol. hom. Volker Alt

Tag der Disputation: 06.08.2015

# **Inhalt**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>EINFÜHRUNG.....</b>	<b>7</b>
1.1.1	WUNDHEILUNG.....	7
1.1.1.1	Definition (Phasen der Wundheilung) .....	7
1.1.1.2	primäre Wundheilung .....	9
1.1.1.3	sekundäre Wundheilung .....	9
1.1.2	KNOCHENHEILUNG .....	9
1.1.2.1	Primäre Knochenheilung .....	9
1.1.2.2	Sekundäre Knochenheilung .....	10
1.1.3	OSTEOPOROSE .....	10
1.1.3.1	Definition .....	10
1.1.3.2	Ätiologie .....	11
1.1.3.3	Klinik .....	11
1.1.3.4	Therapie .....	12
1.1.4	STERNOTOMIE.....	12
1.1.4.1	Komplikationen .....	12
1.1.4.1.1	Instabiles Sternum.....	12
1.1.4.1.2	Osteomyelitis .....	13
1.1.4.1.3	Mediastinitis.....	14
1.1.5	EUROSCORE .....	14
1.1.6	RISIKOFAKTOREN .....	16
1.1.7	KOLLAGENVLIES.....	17
1.1.7.1	Definition und Wirkung.....	17
1.1.7.2	Anwendung.....	19
1.1.7.3	Indikationen / Anwendungsgebiete .....	20
1.1.7.4	Komplikationen .....	20
<b>1.2</b>	<b>PROBLEM- UND FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>STUDIENDESIGN .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>KOLLEKTIV .....</b>	<b>23</b>

2.2.1	THERAPIEGRUPPE .....	23
2.2.2	KONTROLLGRUPPE.....	23
<b>2.3</b>	<b>OPERATIONSVERFAHREN .....</b>	<b>25</b>
2.3.1	OPERATIONSVERFAHREN STERNOTOMIE .....	25
<b>2.4</b>	<b>ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5</b>	<b>STUDIENABLAUF UND DATENERHEBUNG .....</b>	<b>33</b>
<b>2.6</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>BASISDATEN .....</b>	<b>36</b>
3.1.1	PRÄOPERATIVE DATEN .....	36
3.1.2	POSTOPERATIVE DATEN .....	40
<b>3.2</b>	<b>METRISCHE PARAMETER .....</b>	<b>43</b>
<b>3.3</b>	<b>DATEN IM VERGLEICH .....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>55</b>
<b>4.1</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>55</b>
<b>4.2</b>	<b>STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE.....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG BEDEUTUNG DER STUDIE .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>72</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>73</b>
<b>12</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>

<b>13 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>14 DANKSAGUNG .....</b>	<b>84</b>

# 1 Einleitung

Die mediane Sternotomie ist der häufigste Zugangsweg bei herzchirurgischen Operationen [90]. Sie ermöglicht eine hervorragende Darstellung des Herzens, des Aortenbogens und der großen Gefäße. Trotz präventiver Maßnahmen kommt es häufig zu postoperativen Komplikationen [12, 13, 29, 30, 38, 62, 89, 95]. So liegt das Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen (WHST) laut Literatur zwar nur bei 0,25-7%, deren Mortalität jedoch bei 5-30% [5, 25, 43, 51]. Eine oberflächliche WHST kann zu einer Osteitis des Sternums mit Folge der Mediastinitis werden und sogar manchmal zu einem letalen Ende führen [17, 52]. Die Folgen sind belastende Re-Operationen, ein verlängerter stationärer Aufenthalt, ein großer Behandlungsaufwand und damit enorme Kosten.

Die Entstehung der WHST nach Sternotomien ist multifaktoriell bedingt. Prädisponierende Faktoren seitens der Patienten, aber auch prä-, intra- und postoperative Faktoren, beeinflussen diese. Zahlreiche Studien haben sich mit diesen Risikofaktoren beschäftigt (siehe Tabelle (Tbl.) 1). Zu den Risikofaktoren zählen in erster Linie die Adipositas, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Osteoporose, Nikotinkonsum, eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), aber auch eine lange Operationsdauer und die Notwendigkeit einer Re-Operation (Re-OP) haben Einfluss auf die Wundheilung (WH) [62, 99].

Eine 2011 durchgeführte Studie zur medianen Sternotomie bei Osteoporose Patienten zeigte, dass allein bei 14% der Patienten bereits im Krankenhaus die Sternumränder dehizierten. 2% der Probanden litten unter tiefen Wundinfektionen, 20% unter generellen Sternalerkrankungen [43].

Kollagenvlies wird in Kliniken zur Blutstillung verwendet. In der Herzchirurgie kommt es unter anderem vor allem bei Bypass-Anastomosen und Gefäßpatchplastiken zum Einsatz [4, 48, 54, 80, 92].

In dieser Studie soll anhand einer Therapie- und Kontrollgruppe aus jeweils 25 Patienten untersucht werden, ob Kollagenvlies bei Patienten mit ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur eine Auswirkung auf die WH hat. Das Kollagenvlies wird an den Sternumrändern angewandt, an welchen ansonsten eine Blutstillung erschwert ist. Die Gruppen werden vor allem im Hinblick auf Sternuminstabilität und Hospital-

Letalität und das Auftreten von Wundheilungsstörungen im Zeitraum von 30 Tag postoperativ verglichen.

Autor	Mann	BMI	DM	Nikotin	pAVK	Alter	OP	HLM	ITS	Re OP	Osteoporose
Abboud		X		X					X		
Bitkover		X					X	X			
Borger	X		X			X					
Crabtree		X	X								
Demmy	X										
El Oakley		X	X							X	
Grossi			X								
Gummert		X	X						X	X	
Hofmann		X		X							
Kirbas	X	X	X	X		X		X			X
Loop		X	X				X				X
Lu			X		X						
Milano		X		X			X	X			
Noyez	X	X						X		X	
Oakley		X									
Olsen		X									
Paris MSG		X								X	
Ridderstolpe		X	X	X	X						
Robinson	X	X	X			X		X			X
Schumpelick		X	X	X		X					X
Sakamoto			X			X					
Stahle											
Trick			X								
Wang							X			X	
Wouters			X	X						X	
Zacharias		X	X								

Tabelle 1: Risikofaktoren für WHST nach Sternotomien

Mann: männliches Geschlecht; BMI↑: Adipositas oder erhöhter Body-Maß-Index (BMI) unterschiedlichen Ausmaßes; DM: Diabetes mellitus unterschiedlicher Ausprägung; Nikotin: Aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese; Alter: Alter über 74 Jahre; OP-Zeit ↑: Operationszeit als kontinuierliche Variable; HLM – Zeit ↑: Dauer des Herz- Lungen- Maschinen Einsatz als kontinuierliche Variable; ITS: prolongierter Intensivstationärer Aufenthalt, Re-OP: Rethorakotomie aufgrund Blutung oder Tamponade, Osteoporose: Osteoporosepatient unterschiedlichen Ausmaßes

## 1.1 Einführung

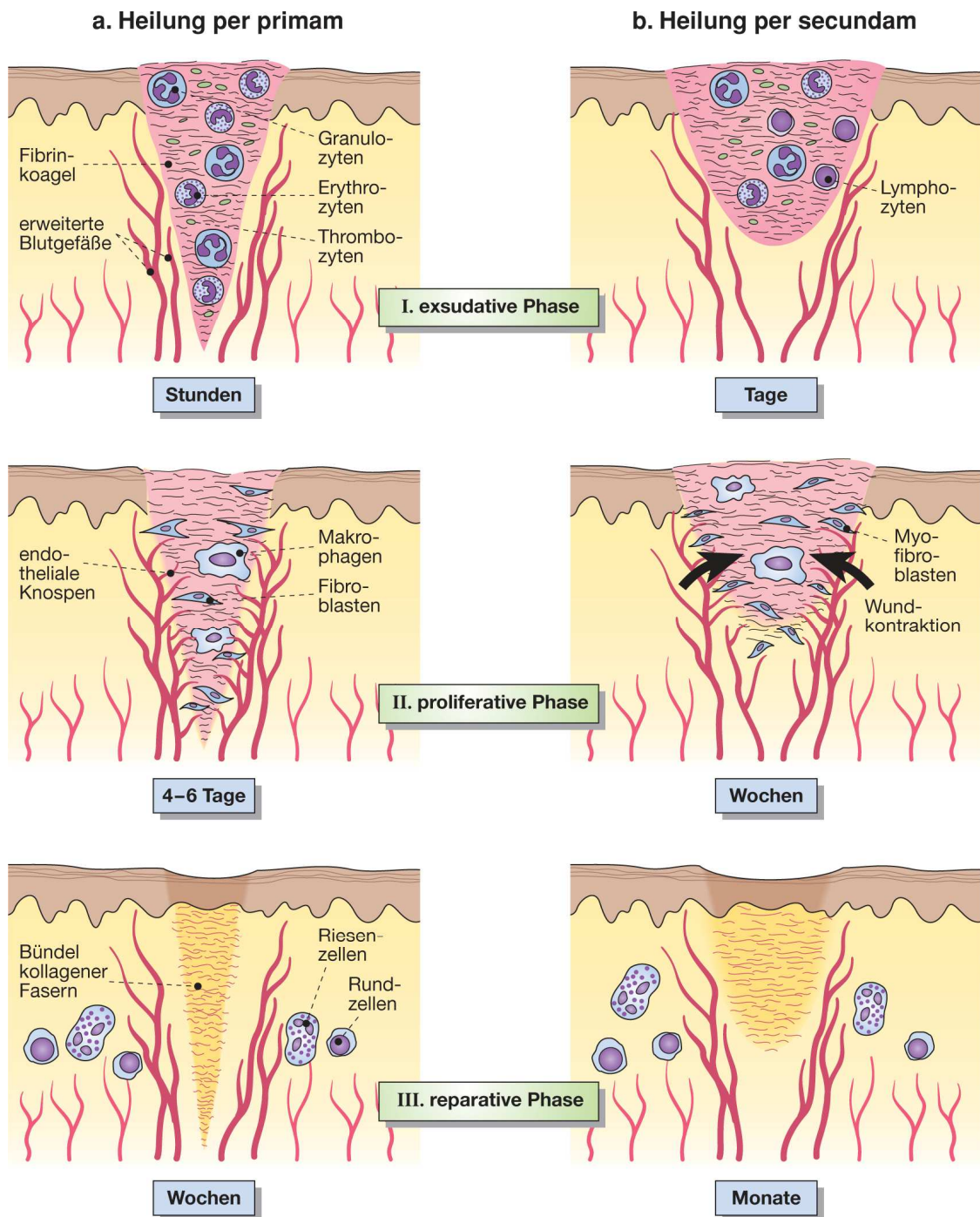
### 1.1.1 Wundheilung

#### 1.1.1.1 Definition (Phasen der Wundheilung)

Die physiologische Wundheilung verläuft in vier Phasen [7, 71]:

1. Exsudative Phase (Stunden): Innerhalb der ersten Minuten entsteht durch Aktivierung des Gerinnungssystems sowie durch Blut- und Lymphaustritt ein provisorischer Wundverschluss (Wundschorf). Infolge der Gewebetraumatisierung kommt es zu einer Entzündungsreaktion, die durch lokale Entzündungsmediatoren eine Hyperämie bewirkt und ein seröses, Immunglobulinreiches Exsudat absondert. Nach wenigen Stunden wandern Makrophagen und neutrophile Granulozyten ein, und die antimikrobielle Funktion wird durch Stickoxid und Sauerstoffradikale eingeleitet (siehe Abbildung (Abb.) 1).
2. Resorptive Phase (Tag 1-4): Die in der ersten Phase eingewanderten aktivierten Makrophagen phagozytieren nekrotisches Gewebe. Durch lysosomale Enzyme wird es abgebaut.
3. Proliferative Phase (Tag 4-6): Ein kapillarisiertes, kollagenreiches Granulationsgewebe wird durch die Proliferation ortsständiger Fibroblasten und Kapillareinsprossung gebildet, welches vom Wundrand her ins Defektzentrum vorwächst. Es beginnt die Epithelialisierung der Wunde (siehe Abb. 1).
4. Reparative Phase (ab Tag 7): Es erfolgt die Umwandlung von Granulationsgewebe in ein kapillar- und zellarmes, dennoch kollagenreiches Narbengewebe. Infolge der Wundkontraktion verkleinert sich die Wunde. Die Epithelialisierung schließt die Wundheilung ab (siehe Abb. 1).





Aus Berchtold/Bruch/Trentz: Chirurgie. © 2006 Elsevier GmbH.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Phasen bei primärer und sekundärer Wundheilung [7]

#### 1.1.1.2 primäre Wundheilung

Die primäre Wundheilung stellt die Idealform der Wundheilung dar. Man spricht von ihr bei relativ glatten, gut adaptierten Wundrändern, bei denen es nicht zu Ausreißungen oder Verschmutzungen der Wunde kommt. Eine Infektion fehlt, Zelltod und Entzündung halten sich bei dieser Heilungsform in Grenzen. Durch die optimale primäre Wundadaptation (dementsprechenden Nahttechniken oder Debridement) und unter minimaler Bindegewebsbildung entsteht ein fast narbenfreier Wundverschluss. *„Diese Wundheilungsform stellt somit den Normalfall einer chirurgisch gesetzten Wunde mit glatten Wundrändern und Nahtadaptation dar“* [71] .

#### 1.1.1.3 sekundäre Wundheilung

Bis zur Einführung der Asepsis entsprach die sekundäre Wundheilung dem Regelfall. Größere Defekte oder nicht optimal adaptierte Wundränder liegen ihr zu Grunde. Diese Heilungsform, die eher dem natürlichen Verlauf entspricht, geht oft mit einem Infekt einher. Dem Wundverschluss geht eine Gewebeneubildung voraus, welcher anschließend die Narbenbildung folgt und somit sekundär adaptiert [71].

### 1.1.2 Knochenheilung

Eine große Herausforderung in der Chirurgie sind noch immer ausgedehnte Knochendefekte. Ziel jeder Knochendefektbehandlung ist es, die Achsen und Längen, die Gelenkfunktionen sowie den dauerhaften belastungsstabilen Defektverschluss wiederherzustellen.

Ist die Knochenheilung durch mechanische oder metabolische Faktoren behindert oder überschreiten die knöchernen Defekte eine kritische Größe, so kann ein Ersatz des Knochengewebes von Nöten sein. Bei Osteoporose geschwächten Knochen, Frakturen durch Sturz, Spondylodese oder als Folge von Tumoren entsteht praktisch immer, abgesehen von der Kontinuitätsunterbrechung des Knochens, eine Defektzone, die bei der Rekonstruktion zu beachten ist [83].

#### 1.1.2.1 Primäre Knochenheilung

Von der primären Knochenheilung spricht man, wenn die Knochenheilung ohne Kallusbildung und ohne enchondrale Ossifikation erfolgt. Die Grundvoraussetzung dafür ist, dass die Fragmente direkten Kontakt miteinander haben und so eine hohe

Stabilität gewährleistet ist. Zudem ist eine gute Durchblutung wichtig, da die Osteone somit den Bruchspalt direkt durchwandern und die Frakturheilung induzieren können. Neues Knochengewebe kann nun angelagert werden [60, 66].

#### **1.1.2.2 Sekundäre Knochenheilung**

Die sekundäre, indirekte, Knochenheilung setzt bei Defektzonen an, bei denen es zu einem zusätzlichen Verlust der Knochenkontinuität gekommen ist [24]. Diese Form der Knochenheilung verläuft charakteristischerweise in drei Phasen und entspricht dem physiologischen Heilungsprozess:

Verursacht durch eine Verletzung kommt es zur Bildung eines Hämatoms im Frakturspalt. Die sich anschließende entzündliche Phase ist durch Zellwanderung der Mastzellen, Makrophagen und Granulozyten gekennzeichnet. Eine gesteigerte Angiogenese, Zelldifferenzierung, beziehungsweise (bzw.) –infiltration wird durch die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine, Wachstumsfaktoren sowie durch die Rekrutierung der mesenchymalen Stammzellen induziert. Das in der inflammatorischen Phase gebildete Netz aus Fibrin und Kollagen wird zunächst durch Granulationsgewebe und im Verlauf dann durch Binde- bzw. Knorpelgewebe (Kallus) ersetzt. Eine Stabilität des Knochens wird erlangt, jedoch ist die mechanische Belastbarkeit herabgesetzt [55]. Durch Mineralisation wird der gebildete Kallus kalzifiziert und ausgehärtet, bis hin zur knöchernen Konsolidierung [46]. Es folgen Remodellingprozesse in welcher der Knochen seine physiologische Belastbarkeit und Funktionalität wieder erlangt [24].

### **1.1.3 Osteoporose**

#### **1.1.3.1 Definition**

Osteoporose ist definiert als ein Verlust der Knochenmasse, welcher mit einer Mikroarchitekturstörung einhergeht. Es gibt zwei Formen der Osteoporose, die Primäre und die Sekundäre (Tbl. 2) [10].

## **Primäre Osteoporose**

Juvenile Osteoporose

Postmenopausale Osteoporose

Alters Osteoporose

---

## **Sekundäre Osteoporose**

Steroidosteoporose

Inaktivitätsosteoporose

Bei Hyperthyreose

Bei Hypogonadismus

Nach Thyreoektomie

Nach Magenresektion

Medikamente

Tabelle 2: Osteoporoseeinteilung

### **1.1.3.2 Ätiologie**

Im Allgemeinen beruht die Osteoporose auf einer Störung im Zusammenspiel der Osteoblasten und Osteoklasten. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Änderung der Aktivität, der Rekrutierung und Lebensdauer, sowie der Stimulierbarkeit beider Zelltypen. Verschiedene Faktoren wie Zytokine, Hormone oder Wachstumsfaktoren können dabei modulierend oder auslösend eingreifen. So führt die postmenopausale Verminderung der Östrogenproduktion zwar zu einer gesteigerten Rekrutierung von Osteoblasten und Osteoklasten, gleichzeitig verkürzt sich aber durch gegensätzliche Effekte auf die Induktion der Apoptose die Lebensdauer der Osteoblasten, während sich die der Osteoklasten verlängert. Diese und andere Effekte führen daher zu einem Knochenmassenverlust, d.h. zur Osteoporose [10].

### **1.1.3.3 Klinik**

Die Krankheit kann lange stumm bleiben, so dass oft erst Frakturen ohne adäquates Trauma oder ohne erkennbare Ursachen, so genannte Spontanfrakturen, zur Diagnose führen. Weitere Symptome sind Knochenschmerzen, vor allem im Bereich des Rückens. Durch Zusammensinken der Wirbelkörper kommt es zu Gibbusbildung, Rundrücken und Körpergrößenabnahme (mehr als 4 cm) mit tannenbaumartigen Hautfalten am

Rücken, dem so genannten Tannenbaumphänomen. Makroskopisch ist die Osteoporose als eine ausgedünnte spongiöse Knochenstruktur erkennbar [10, 34].

#### 1.1.3.4 Therapie

Die Therapie sollte vorwiegend kausal erfolgen und hängt von den unterschiedlichen Osteoporoseformen ab. So sollte bei Hypogonadismus eine Testosteronsubstitution erfolgen. Bei der postmenopausalen Osteoporose steht hingegen die Östrogensubstitution im Vordergrund. Symptomatisch empfiehlt sich allgemein, die Muskelkraft und Koordination zu verbessern, sowie die Mobilität zu fördern. Das Rauchen sollte eingestellt werden. Orale Kortikosteroide sollten kritisch, und wenn so wenig wie möglich, eingesetzt werden. Die Vitamin D- und Kalziumzufuhr sollte optimiert werden.

Eine medikamentöse Therapie empfiehlt sich bei einem T-Wert der DXA-Knochendichtemessung  $\leq -2,0$  und wenn das Zehnjahresrisiko für Femur- und Wirbelkörperfrakturen  $> 30\%$  beträgt [10, 34].

#### 1.1.4 Sternotomie

Der Zugangsweg der ersten Wahl bei herzchirurgischen Operationen ist die mediane Sternotomie [86]. Eine Operation im Bereich des Sternums ist oft verbunden mit langwierigen Heilungsverläufen [43]. Bei thorakalen Eingriffen und der damit erforderlichen Sternotomie, steigt vor allem bei Osteoporose Patienten das Risiko einer Blutung in eben diesem Bereich. Die Folge sind herabgesetzte Knochenheilung und somit ein erhöhtes Risiko eines instabilen Sternums, sowie Wundheilungsstörungen, Osteomyelitis und Mediastinitis [79].

##### 1.1.4.1 Komplikationen

###### 1.1.4.1.1 Instabiles Sternum

Eine wesentliche postoperative Komplikation bei der medianen Sternotomie ist das instabile Sternum durch Drahtbruch und Wundinfektion mit Folge einer Re-OP und erneuten Verdrahtung, sowie Wundverschluss [86]. Laut Studien treten sternale und mediastinale Infektionen mit Folge einer Sternuminstabilität nur mit einer Häufigkeit von 0,25 bis 8% nach herzchirurgischen Eingriffen auf, jedoch sind sie mit einer hohen Mortalitätsrate von 14 bis 50% verbunden [51, 77].

#### 1.1.4.1.2 Osteomyelitis

Bei der Osteomyelitis handelt es sich um eine Knochenmarksentzündung, verursacht durch Knochenbrüche oder Operationen am Knochen und gleichzeitiger Kontamination mit Bakterien. Verschieden Bakterien gelten als Erreger, anaerobe und aerobe aber auch Mischbesiedlungen kommen vor [84]. Die Sternumosteomyelitis zählt zu den sekundären Osteomyelitiden. Das Ausmaß der Entzündung und die Ausbreitung hängen vor allem von der Erregervirulenz, der Vaskularisierung und vom Stadium der Knochenheilung ab [84]. Die Osteomyelitis ist eine Komplikation der Sternotomie und tritt mit einer Häufigkeit von 0,8-8% bei Operationen auf [44]. Klinisch kommt es vor allem zu Druck- und Belastungsschmerzen, Rötungen und Schwellungen im Bereich des Operationsgebietes. Die Hauptkomplikation der Osteomyelitis ist die Erregerausbreitung mit anschließender Sepsis und folgendem Tod. Wichtig ist daher eine gute bzw. breite antibiotische Abdeckung, direktes Wunddebridement, Spülung, Re-Verdrahtung, sowie die Vacuumtherapie (Abb. 2) [41, 72].



Abbildung 2: Patient nach medianer Sternotomie, mit ausgeprägter sternaler Wundheilungsstörung und Re-Operation mit Anlage einer Vacuum-Pumpe

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

#### 1.1.4.1.3 Mediastinitis

Die Mediastinitis ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach Herzoperationen. Ihre Inzidenz liegt nach kardiochirurgischen Operationen zwischen 0,15-5% [5]. Bei der Mediastinitis handelt es sich um eine Entzündung des Mediastinums, die oft Folge einer unbehandelten sternalen Infektion oder Osteomyelitis ist. Die Mortalität der Mediastinitis liegt bei 5-50% und ist somit eine ernstzunehmende Komplikation [22, 25, 40, 51, 57]. Wie bei der Osteomyelitis besteht die Gefahr vor allem in der Sepsis mit letaler Folge. Das Hauptkeimspektrum liegt laut Studien bei den Strepto- und Staphylokokken. Die Therapie ist der, der Osteomyelitis gleichzusetzen [11, 25, 85].

#### 1.1.5 EuroSCORE

Um das Letalitätsrisiko bei herzchirurgischen Operationen einzuschätzen wurde der sogenannte EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) entwickelt. In einer multinationalen Studie wurden an Hand von 19.030 Patientendaten insgesamt 17 Risikofaktoren zusammengestellt, welche einen Einfluss auf die 30 Tage-Letalität nach herzchirurgischen Operationen mit sich bringen. Insgesamt nahmen 128 Kliniken aus acht europäischen Ländern an dieser Studie teil. Mit dem EuroSCORE kann nun präoperativ abgeschätzt werden, wie hoch das Risiko eines Patienten ist, innerhalb von 30 Tagen nach herzchirurgischen Operationen zu versterben. Für jeden Risikofaktor werden hierbei, je nach Einfluss, ein bis drei SCORE-Punkte vergeben (siehe Tbl. 3). Die Summe der Punktzahl ergibt den EuroSCORE der eine Zuordnung in die drei Risikoklassen erlaubt. Bei 1-2 liegt ein niedriges, bei 3-5 ein mittleres und ab einer Punktzahl von größer sechs liegt ein hohes Risiko vor [21, 58, 78].

Risikofaktor	Definition	Score
Alter	Ab 60. Lebensjahr pro 5 Jahre	1
Geschlecht	weiblich	1
COPD	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden	1
Extrakardiale Arterienerkrankung	bei Vorliegen einer der folgenden Symptome/ Erkrankungen: Claudicatio, A. carotis int. Verschluss oder Stenose	2

	50%, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden	
Neurologische Erkrankungen	Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken	2
Vorangegangene Perikarderöffnung	Jede vorherige Herzoperation, die mit einer Perikarderöffnung einhergegangen ist	3
Präoperatives Kreatinin	> 200µmol/L (letzter präoperativer Wert)	2
Akute Endokarditis	mit andauernder Antibiotikatherapie	3
Präoperativ Intensivpatient	(einer oder mehrere der folgenden, Punkte unabhängig von der Anzahl der Kriterien): Z.n. mechanischer Reanimation, Beatmung, präop. IABP, präop. katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie	3
Instabile Angina pectoris	i.v. Nitro bis zur Narkoseeinleitung	2
Eingeschränkte Ejektionsfraktion	Mittelgradig eingeschränkte linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF) 30-50%, schlechte LVEF <30%	1 3
Frischer Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
Pulmonale Hypertonie	PAP >60mmHg	2
Notfallindikation	OP sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages (Notfalleingriff, dringlicher Eingriff)	2
Kombinationseingriff	kein isolierter ACVB-Eingriff	2
Thorakaler Aorteneingriff	Ascendens, Bogen oder Descendens	3
Postinfarkt Ventrikelseptumdefekt	Wenn vorhanden	4

Tabelle 3: Risikofaktoren des EuroSCORE



### 1.1.6 Risikofaktoren

Die Wundheilungsstörung ist multifaktoriell bedingt und wird durch unterschiedliche Faktoren begünstigt. In Tabelle 1 wurden die Risikofaktoren, welche in multiplen Studien untersucht wurden zusammengetragen.

Zu den Hauptrisiken zählt unter anderem das Patientenalter. Komplikationen postoperativ, vor allem im Bereich der Wundheilungsstörung stehen in der Literatur in Korrelation mit dem Alter. So steigt nach dem EuroSCORE das Risiko für postoperative Letalität bei herzchirurgischen Eingriffen mit dem Alter ab 65 Jahren alle fünf Jahre um einen Score Punkt [58, 59, 78].

Ein weiterer häufig genannter Risikofaktor für postoperative Wund- und Knochenheilungsstörungen ist ein erhöhter BMI [74]. Tiefe Hautfalten können nicht genügend desinfiziert werden, was zur erhöhten Gefahr von Keimbesiedlung führt. Das erhöhte Gewicht verstärkt die mechanische Beanspruchung des Sternums und der Wunde. Husten und Bewegungen im Bereich des Brustkorbs belasten das Gewebe deutlich mehr als bei einem normalgewichtigen Patienten. Folge kann die Dehiszenz der Wundränder oder Sternuminstabilität sein [9, 57]. Gewebe, welches hauptsächlich aus Fett besteht, unterstützt die Wundheilung nicht, wird schlechter durchblutet und somit auch weniger mit Antibiotika umspült [36]. Wenn möglich sollte bei elektiven Eingriffen eine präoperative Gewichtsreduktion angestrebt werden. Zudem ist eine gewichtsadaptierte Antibiotikagabe wichtig. So zeigen Grando et al. in ihrer Studie eine Reduktion der Mediastinitis bei Einhaltung gewichtsadaptierter Antibiotikaschemata [28].

Die Intensivliegedauer sollte auf das nötigste beschränkt werden. Die Patienten sind auf Intensivstationen meist mit vielen Kathetern versehen (Zentralvenösenkatheter, Blasenkatheter, Arterie), dort siedeln sich häufig Keime an, welche entweder den Patienten insgesamt schwächen, oder aber die Operationswunde besiedeln. Zudem ist das Keimspektrum, vor allem für multiresistente Keime, auf Intensivstationen erhöht. Eine wichtige Maßnahme ist daher, der sofortige Katheterwechsel bei Anzeichen einer Infektion, wie auch ein möglichst kurzer Aufenthalt auf der Intensivstation [36].

Bei jahrelanger Erkrankung an Diabetes mellitus kommt es häufig zu mikro- und makroangiologischen Folgen mit daraus resultierenden Organschäden. Durch die Schädigung der Blutgefäße und Nerven entsteht eine Minderperfusion des Gewebes und

somit eine herabgesetzte Wundheilung [34, 45]. Nach herzchirurgischen Eingriffen treten häufig zu kurze Hyperglykämiephasen auf Grund von pausierten Antidiabetikatherapie präoperativ auf, durch Katecholamin- und Cortisontherapie oder einer Infektion die dann Komplikationen hervorrufen. Unter anderem kann es in solchen Situationen zu einer Interaktion mit Plasmaproteinen kommen, die ihrerseits zu einer Inaktivierung von Immunglobulinen führt. Folge ist eine Herabsetzung der humoralen Abwehr [23]. Zusätzlich gibt es eine Beeinträchtigung der Granulozyten und eine Störung des Komplementsystems, sowie gestörte Chemotaxis und Phagozytose [37, 56]. Insgesamt kommt es durch die kurzfristige Hyperglykämie zu einer gestörten Abwehr mit Folge der Wundheilungsstörung [91]. Bei elektiven Eingriffen sollte präoperativ der Blutglucosespiegel optimiert werden, um einen negativen Effekt auf das Immunsystem zu reduzieren [94]. Postoperativ sollten die gemessenen Blutglukosewerte nicht über 200 mg/dl sein. Laut Studien, unter anderem von Furnary et al., sind kontinuierliche Gaben von Insulin intravenös den subkutanen Insulininjektionen vorzuziehen. Bezüglich sternaler Wundinfektionen konnte so die Inzidenz von 2,4 auf 1,5% reduziert werden [98].

Postoperative mechanische Beanspruchungen zählen auch zu den Risikofaktoren von Sternuminstabilität. So wird bei Rauchern durch den Nikotinkonsum nicht nur die Durchblutung im Bereich der Operationswunde herabgesetzt, sondern auch durch vermehrtes Husten die Stabilität und Wundheilung durch Dehissenz gefährdet [9, 70].

Umstritten ist zudem die Verwendung von Knochenwachs. Knochenwachs wird zur Blutstillung bei Sternotomien im Bereich der Sternumschnittflächen angewandt (siehe 2.3.1). Laut einer Studie von Bhatti et al. soll jedoch die Verwendung von Knochenwachs zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen [8]. Durch die Verwendung von Knochenwachs kann es laut Kartik et al. und Nishida et al. zu einer Reduktion der bakteriellen Abwehr kommen [42, 61].

### **1.1.7 Kollagenvlies**

#### **1.1.7.1 Definition und Wirkung**

Als Kollagenvlies benutzten wir TachoSil<sup>®</sup> der Firma Takeda (Konstanz, Deutschland) (Abb.3). TachoSil<sup>®</sup> ist ein wirkstoffhaltiger Schwamm der vor allem menschliches Fibrinogen (5,5mg/cm<sup>2</sup>) und Thrombin (2,0 I.E./2cm<sup>2</sup>) enthält. Die zusätzlichen

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

18

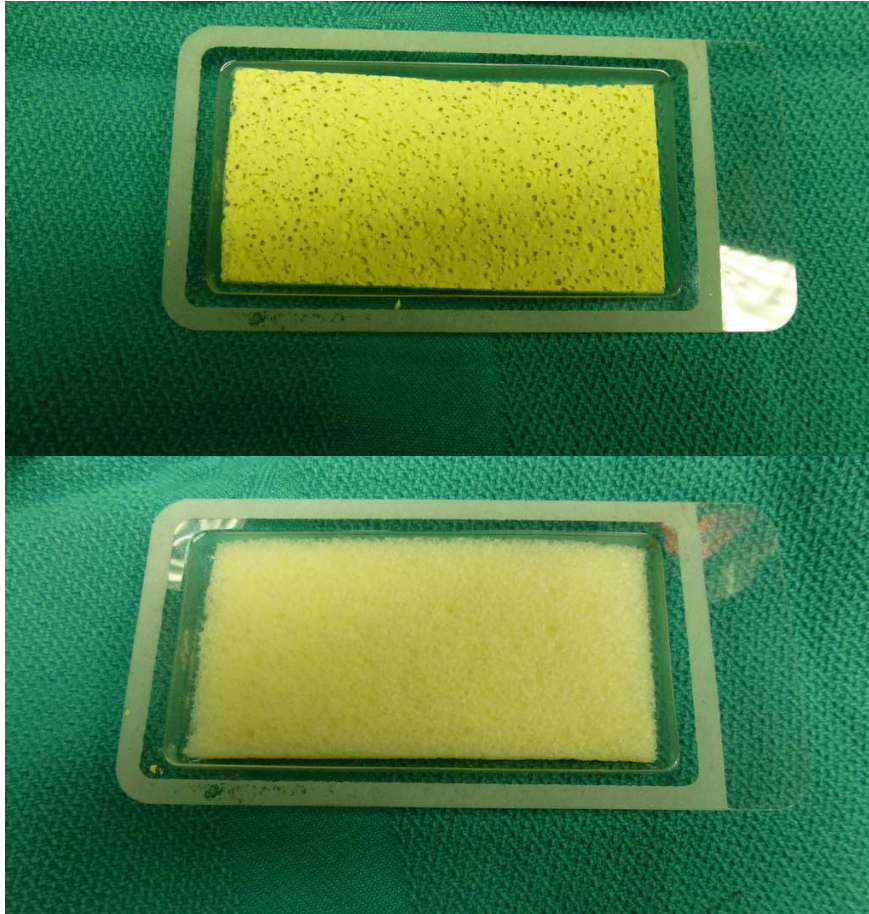


Abbildung 4: TachoSil® mit der aktiven gelben Seite (oben), TachoSil® mit der inaktiven weißen Seite (unten)

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

#### 1.1.7.2 Anwendung

Da TachoSil® luft- und wasserdicht ist, eignet es sich sowohl zum Verschließen von Lungenverletzungen als auch zur Blutstillung in der Chirurgie. Das Kollagenvlies ist in verschiedenen Größen erhältlich (4,8x4,8 cm; 4,8x9,6 cm). Größe und Anzahl der verwendeten Schwämme sind variabel und hängen von der Notwendigkeit ab. TachoSil® ist nur lokal anwendbar und zur Behandlung von chirurgischen Blutungen klinisch zugelassen. Die Anzahl der Schwämmchen muss individuell vom behandelnden Chirurgen bestimmt werden. TachoSil® ist nur lokal anwendbar. Auf die blutende, sickende Oberfläche wird die aktive, gelbe Seite des Schwamms aufgelegt. Für 3-5 Minuten wird mit einer feuchten Kompresse oder einem Handschuh leichter Druck ausgeübt. Anschließend ist TachoSil® mit der Wundoberfläche verklebt.

TachoSil® wird biologisch vollständig abgebaut, das endogene Fibrin wird durch Phagozytose und Fibrinolyse metabolisiert. Der Kollagenschwamm wird durch

Granulationsgewebe abgebaut. Nach circa (ca.) 24 Wochen sind nur noch wenige Reste des Schwamms vorhanden [4, 48, 54, 81, 92].

#### 1.1.7.3 Indikationen / Anwendungsgebiete

TachoSil® kommt in verschiedenen chirurgischen Fachgebieten zum Einsatz. Es gibt klinische Erfahrungen in der Gynäkologie, Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Urologie, Neurochirurgie (mit Einschränkungen) und Herzchirurgie, sowie Gefäßchirurgie. Zu den Hauptanwendungsgebieten in der Herzchirurgie zählen die Aortotomie, Gefäßpatchplastiken, Lungenverletzungen, sowie diffuse Blutungen bei Re-Operationen. Ziel der Verklebung mit TachoSil® ist die effektive Blutstillung und die dadurch resultierende Verkürzung der Operationszeit und Einsparung von Blutprodukten [4, 48, 54, 80, 81, 92].

#### 1.1.7.4 Komplikationen

Da TachoSil® ein eiweißhaltiges Präparat ist, sind allergische Reaktionen wie Urtikaria, Hypotension und Anaphylaxie möglich. Bei ersten Anzeichen darauf muss die Anwendung des TachoSil® sofort unterbrochen werden [92].

## 1.2 Problem- und Fragestellung

Die mediane Sternotomie ist der Hauptzugangsweg bei Herzoperationen [86]. Hierbei wird das Sternum in der Mitte längs durchtrennt und am Ende der Operation mittels Drahtosteosynthese fixiert. Komplikationen im Bereich des Sternums im Sinne von Sternuminstabilitäten oder Infektionen treten in ca. 0,25-8% der Fälle auf, jedoch liegt deren Mortalität bei bis zu 50% [5, 25, 43, 51]. Risikofaktoren für das Auftreten einer Sternuminstabilität sind, wie in Tabelle 1 beschrieben unter anderem Adipositas, Erkrankung an Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und das Alter. Osteoporose steigert das Risiko einer postoperativen Sternuminstabilität auf 14% [43]. Laut einer Studie des Robert Koch Instituts liegt die Lebensprävalenz an Osteoporose zu erkranken bei Frauen bei ca. 24,5%, bei Männern bei ca. 5,7% [73]. Es gibt viele Studien zu Risikofaktoren bei Sternotomien und dazu, wie man das Auftreten einer Sternuminstabilität verringern könnte. Studien, die sich mit der Blutstillung bei Osteoporose beschäftigen gibt es nicht. Die Auswirkungen der Kollagenvlies-Anwendung an den Schnittträgern des Sternums nach medianer Sternotomie sind unbekannt. Denkbar ist eine Störung der Knochenheilung durch das zwischen die Sternumhälften applizierte Kollagenvlies. Auch eine Förderung von Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen ist durch den in das Wundgebiet eingebrachten „Fremdkörper“ möglich. Allerdings könnte sich das fibrinbeschichtete Kollagenvlies als „Knochengrundsubstanz“ auch günstig auf die Knochenheilung auswirken. Wissenschaftliche Arbeiten hierzu gibt es bislang nicht.

Somit stellen sich folgende Fragen:

Beeinflusst TachoSil® die Wundheilung nach medianer Sternotomie? Und welchen Einfluss hat es auf die Sternumstabilität?

Mit der vorgelegten Studie soll untersucht werden, wie sich die Anwendung eines Kollagenvlieses zur Blutstillung am Sternum nach medianer Sternotomie auf die Wundheilung des Sternums auswirkt. Hierfür wurden alle Patienten, bei denen am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen TachoSil® am Sternum angewendet wurde, nachverfolgt (25 Patienten). Die Entscheidung TachoSil® einzusetzen wurde intraoperativ vom Operateur gefällt, wenn bei dem Patienten eine makroskopisch ausgedünnte spongiöse Knochenstruktur am Sternum vorlag.

Um den Einfluss des Kollagenvlieses auf die Wundheilung untersuchen zu können, sollten die mit TachoSil® behandelten Patienten (Therapiegruppe) mit einer im Hinblick auf die Risikofaktoren möglichst identischen Kontrollgruppe verglichen werden. Daher wurde eine nach den Risikofaktoren orientierte Kontrollgruppe gebildet.

Hauptzielparameter in der vorliegenden Arbeit sind das Auftreten einer operationspflichtigen Sternuminstabilität sowie einer Wundheilungsstörung, Nebenzielparameter ist die Hospital-Letalität.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie ist eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie auf der Basis peri- und postoperativer Routinedokumentation.

### **2.2 Kollektiv**

#### **2.2.1 Therapiegruppe**

Nach dem positiven Votum durch die zuständige Ethikkommission (Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus Liebig Universität Gießen, Vorsitzender Prof. Dr. Tillmanns, Votum Nr. 206/11) wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2011 in der Klinik für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH- Standort Gießen bei einem Eingriff mit Sternotomie Kollagenvlies am Sternum angewendet wurde. Alle Patienten wurden vom selben Operateur operiert. Die Entscheidung für die Anwendung von Kollagenvlies wurde intraoperativ bei Vorliegen einer ausgeprägten makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum und relevanter Blutung aus der Spongiosa durch den Operateur gefällt.

Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden über eine Abfrage im OP-Modul des klinischen Dokumentationssystems KAOS gewonnen und in die Studiendatenbank exportiert. Es erfolgte eine manuelle Kontrolle der Dokumentation.

Insgesamt wurde bei 25 Patienten Kollagenvlies angewandt. Diese Patienten bilden die Therapiegruppe.

#### **2.2.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde mit der Matched Pairs Technik erstellt. Dazu wurde für jeden Fall in der Therapiegruppe ein Patient mit möglichst ähnlichen Merkmalen in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Zunächst wurden alle Patienten, bei denen ein Operativer Eingriff mit einer Sternotomie durchgeführt wurde, über die entsprechenden OPS-Codes aus der NarkoData Datenbank selektiert. Ausgeschlossen wurden Patienten aus der Therapiegruppe und Re-Operationen eines Patienten.



Das Matching erfolgte schrittweise. Dabei wurden zu jedem Patienten der Therapiegruppe die Menge  $K_1$  der Patienten bestimmt, bei denen die dichotomen Parameter Geschlecht, Osteoporose (inkl. makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur), Diabetes mellitus Typ 2 und Nikotinabusus identisch waren und die nicht bereits für einen anderen Patienten gematcht wurden.

In die Menge  $K_2$  wurde aus der Menge der Patienten  $K_1$  die Patienten eingeschlossen, deren Alter  $\pm 6$  Jahre des Vergleichspatienten lagen.

In die Menge  $K_3$  wurden aus der Menge der Patienten  $K_2$  die Patienten eingeschlossen, bei denen der BMI  $\pm 3 \text{ kg/m}^2$  lag.

Die Auswahl des Patienten resultierte wie folgt:

- Waren in der Menge  $K_3$  mehr als ein Patient, wurde der Patient mit der geringsten zeitlichen Differenz zwischen seinem und dem OP-Datum des zu matchenden Patienten aus der Therapiegruppe eingeschlossen.
- War in der Menge  $K_3$  genau ein Patient wurde diese eingeschlossen.
- War in der Menge  $K_3$  kein Patient, so wurde der Patient eingeschlossen bei dem der Abweichungskoeffizient aus  $(|\text{Alter}_T - \text{Alter}_K|/\text{Alter}_T) + (|\text{BMI}_T - \text{BMI}_K|/\text{BMI}_T)$  minimal war.
- OP-Datum

Da für das Matching zur Erstellung der Kontrollgruppe eine andere Datenquelle als für die Datenerfassung der Therapiegruppe verwendet wurde, erfolgte eine manuelle Kontrolle und Korrektur der matching-relevanten Parameter, auf der Basis der gesamten perioperativen Dokumentation, analog der Therapiegruppe. Um einem Selektionsbias vorzubeugen wurden Fälle auch mit einem korrigierten Parameter in der Kontrollgruppe belassen und nicht ausgeschlossen oder durch einen neuen Fall in einem erneut durchgeführten Matchingverfahren ersetzt.

## 2.3 Operationsverfahren

### 2.3.1 Operationsverfahren Sternotomie

*„Die Inzision bei der medialen Sternotomie erfolgt in der Medianlinie vom Jugulum bis knapp kaudal des Xiphoids. Nach Eröffnung der Haut wird das Subkutangewebe bis auf das Sternum mit der Diathermie durchtrennt. Auftretende Blutungen werden mittels Diathermie gestillt. Nach vollständiger Freilegung des Sternums wird kranial des Manubriums das Jugulum schrittweise freigelegt und mit dem Zeigefinger umfahren. Hierbei werden Weichteilstrukturen retrosternal abgeschoben. Es wird mit dem Zeigefinger und einem Präpariertupfer stumpf umfahren, so dass man nach retrosternal gelangt. Dem tastenden Finger gelingt es, die Weichteilstrukturen bis weit nach retrosternal abzuschieben. In identischer Weise wird das Sternum von kaudal unterfahren, wobei das Xiphoid reseziert werden kann. Nach weitgehender dorsaler Freilegung des Sternums, wird der Anschlag der Stichsäge von kaudal unter das Sternum gehakt und das Sternum durchtrennt. Hierbei ist die Säge nach ventral zu ziehen, um den Sägefuß unmittelbar auf der Rückseite des Sternums gleiten zu lassen (Abb. 5). Nach Einsatz eines Thoraxsperrers liegt das vordere Mediastinum nunmehr frei. Nach Abschluss der mediastinalen Operation wird das Sternum durch 7-8 Drahtcerclagen verschlossen. Diese Nähte werden zunächst zwischen den Rippenansätzen um die Sternumhälften gelegt und beidseits mit Kocher-Klemmen armiert. Unter gekreuztem Zug am jeweils benachbarten Draht werden die Drahtnähte dann miteinander verdreht (Abb. 7). Die überstehenden Reste werden ca. 1 cm über dem Sternum abgeschnitten, das Drahtschloss umgebogen und im Sternum versenkt. Eine fortlaufende Subkutannaht und Hautklammern beenden den Eingriff. Zumeist sind zuvor substernale Drainagen eingebracht worden, die über eine Bülau-Flasche abgeleitet werden sollten.“ [86].*

Abweichend von der beschriebenen Technik wurden bei allen in der Studie behandelten Patienten die Haut mit einer „Intrakutannaht“ verschlossen (Abb. 8).

Bei der Verwendung von Kollagenvlies wurde beim Wundverschluss zusätzlich die Hälfte eines längs halbierten 4,8 x 9,6 cm Kollagenvlies (TachoSil®) auf die Schnittfläche beider Sternumhälften aufgebracht (Abb. 6) und für ca. drei bis fünf Minuten mit einer feuchten Kompresse angepresst. Die Knochenosteosynthese erfolgte anschließend wie gewohnt.

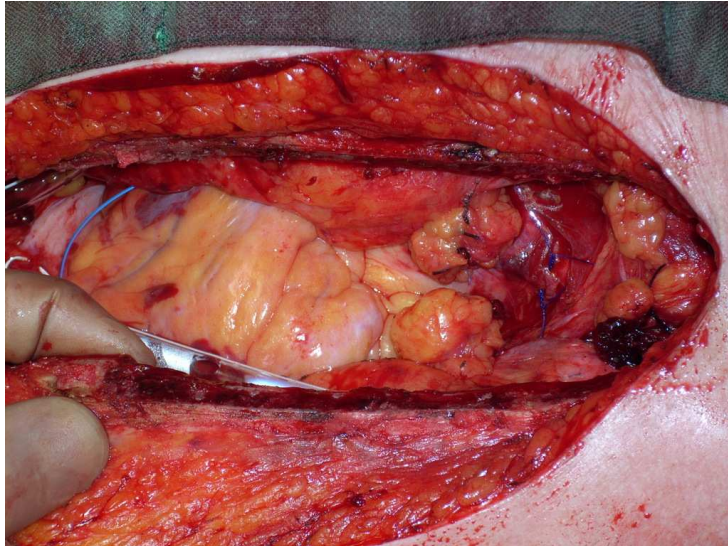


Abbildung 5: Sternotomie, Sternumränder

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

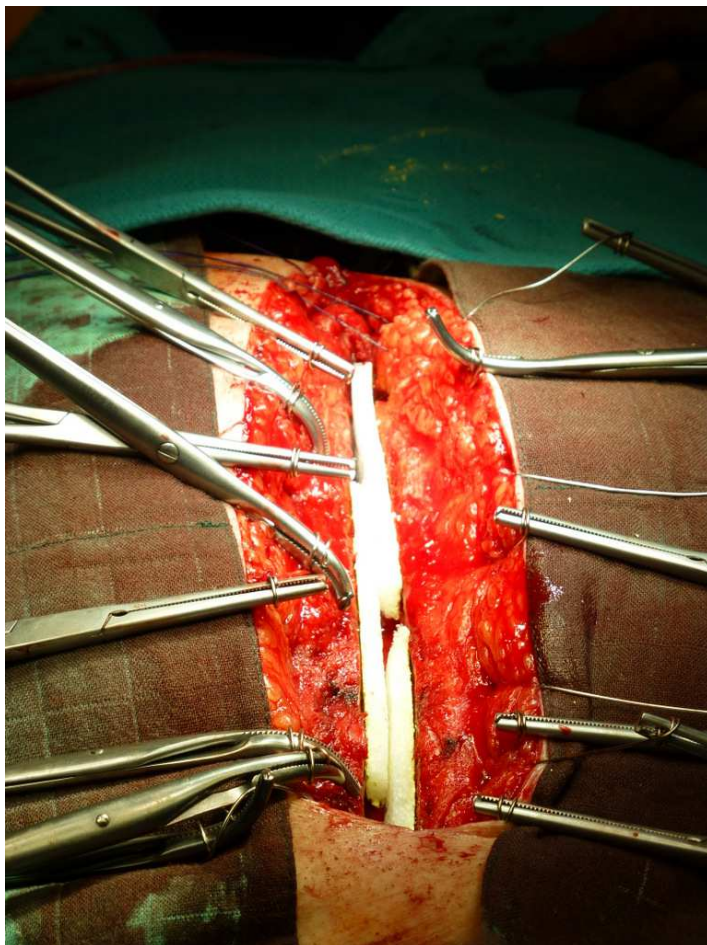


Abbildung 6: Eingelegtes Kollagenvlies (TachoSil®)

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

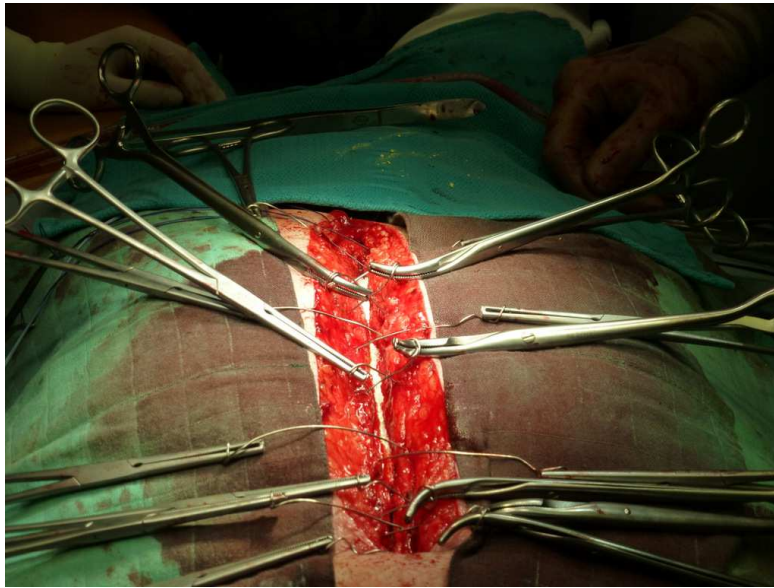


Abbildung 7: Verdrahtung nach Einlage des Kollagenvlieses

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie



Abbildung 8: Patient nach medianer Sternotomie, Verschluss der sternalen Wunde

© aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Abteilung für Herz-, Kinderherz-, und Gefäßchirurgie

## 2.4 Zielparameter und Einflussgrößen

Durch Auswertung der Kranken- und Computerakten wurden folgende Daten retrospektiv erfasst und tabellarisch auf Windows Excel dargestellt:

- Identifizierende Daten (Patienten-ID, Fall-Nummer, Name, Geburtsdatum) zur Zusammenführung der OP-Dokumentation mit der Anästhesiedokumentation und Ausschluss von Zweiteingriffen
- Alter: Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation in Jahren, angegeben im NarkoData
- Größe: in Zentimeter (cm), angegeben im NarkoData
- Gewicht: in Kilogramm (kg), angegeben im NarkoData
- Body-Maß-Index (BMI): Körpergewicht [kg]/Körperoberfläche<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>], angegeben im NarkoData, nach den Richtlinien der WHO (Tbl. 4) [97]

<b>Klassifikation</b>	<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>
	<b>Hauptgrenzen</b>
<b>Untergewicht</b>	<b>&lt;18.50</b>
Schweres Untergewicht	<16.00
Mäßiges Untergewicht	16.00 - 16.99
leichtes Untergewicht	17.00 - 18.49
<b>Normalgewicht</b>	<b>18.50 - 24.99</b>
<b>Übergewicht</b>	<b>≥25.00</b>
Prä-Adipositas	25.00 - 29.99
<b>Adipositas</b>	<b>≥30.00</b>
Adipositas Klasse I	30.00 - 34.99
Adipositas Klasse II	35.00 - 39.99
Adipositas Klasse III	≥40.00

Tabelle 4: BMI Klassifikation

Modifiziert nach WHO 1995, WHO 2000, WHO 2004 [97]

- Diabetes mellitus: ob eine Erkrankung bestand (ja oder nein). Eingeschlossen wurden nur die Typ 2 Diabetiker, Information durch Prämedikationsgespräch der Anästhesie und NarkoData Eingabe, sowie Hausmedikation

- Einnahme von Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI): bestand eine Hausmedikation (ja oder nein), Information durch Patient bzw. Prämedikationsgespräch
- American Society of Anesthesiologists Klassifikationseinteilung (ASA): Die ASA-Klassifikation richtet sich nach dem von Sakalet et al. 1941 und von der American Society of Anesthesiologists befürworteten Schema mit dem Titel „Grading of patients for surgical procedures“ [82]. Sie dient zur Einteilung von Patienten in unterschiedliche Kategorien um ihren körperlichen Zustand zu beurteilen. Ziel ist es mit der Klassifikation eine allgemeine Einschätzung des Status des Patienten zu erhalten [31, 32, 50, 64]. Zur ASA 1 gehören somit präoperativ bzw. vor der Narkose normale gesunde Patienten. Zur ASA 2 zählen Patienten mit leichter, zur ASA 3 mit schwerer Allgemeinerkrankung. ASA 4 beinhaltet Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung bedeutet. Zur ASA 5 zählen moribunde Patienten, welche ohne Operation voraussichtlich nicht überleben werden. Zur ASA 6 gehören hirntote Patienten, deren Organe zur Organspende entnommen werden. Die Einteilung erfolgte durch den Anästhesisten im Prämedikationsgespräch und NarkoData Eingabe
- Allergie: ob eine Allergie bestand (ja oder nein), vom Patienten im Prämedikationsgespräch angegeben und durch den Anästhesisten im NarkoData eingegeben
- Nikotinkonsum: ob ein Nikotinkonsum bestand (ja oder nein), unabhängig von der Packyears-Zahl eingetragen im NarkoData durch den Anästhesisten, bzw. durch Anamnesegespräche in der Patientenakte
- Osteoporose: ob eine Erkrankung bestand (ja oder nein), durch Prämedikationsgespräch bzw. intraoperativ beurteilt, ob eine makroskopisch ausgedünnte spongiöse Knochenstruktur am Sternum vorlag (durch den Operateur) und im Operationsbericht beschrieben
- Einnahme von Antikoagulantien: ob eine Einnahme bestand (ja oder nein), durch Prämedikationsgespräch und NarkoData Eingabe (ausgeschlossen wurde hierbei die Einnahme von Aspirin, das alle Patienten erhielten)

- Gerinnungsstörungen: (ja oder nein), durch Anamnesegespräch, Informationen in der Patientenakte, sowie vom Patienten im Prämedikationsgespräch angegeben und durch den Anästhesisten im NarkoData eingegeben
- pAVK: ob eine Erkrankung bestand (ja oder nein), vom Patienten im Prämedikationsgespräch angegeben und durch den Anästhesisten im NarkoData eingegeben oder aber vom Hausarzt als Vorbefund angegeben
- bekannt WHST: ob eine bekannte WHST bestand (ja oder nein), durch Arztbrief in der Patientenakte
- Cortisontherapie: ob eine Einnahme von Cortison bestand (ja oder nein), durch Prämedikationsgespräch und NarkoData Eingabe
- Operationstag: Tag der Operation im NarkoData und Operationsbericht automatisch eingetragen
- Operationsnotwendigkeit: Die Definition der Dringlichkeit fand nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutsche Anästhesisten statt. Zu Elektiveingriffen zählen demnach alle Operationen die länger als 24 Stunden geplant sind, eine dringliche Operation muss innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgen und ein Notfall sollte auf den nächsten freien Operationstisch, oder spätestens innerhalb der nächsten 2 Stunden operiert werden [33]. Durch das NarkoData Protokoll entnommen
- Eingriff: hierzu wurden die ICD-Verschlüsselungen des NarkoData Protokolls verwendet. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandte Gesundheitsprobleme (ICD) stellt ein international anerkanntes Diagnoseklassifikationssystem der Medizin dar. Sie wurde herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und bildet die Grundlage dieser Verschlüsselung. Sie richtet sich nach der gültigen Ausgabe, Version 2013, ICD-10-GM
- Operations-(OP)Indikation: hierzu wurde die OPS Verschlüsselung des NarkoData Protokolls verwendet. Bei dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) handelt es sich um die deutsche Version der Internationalen Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (ICPM). Sie ist die



offizielle Klassifikation für operationelle Prozeduren für Leistungssteuerung, Leistungsnachweis und -abrechnung der Krankenhäuser und niedergelassenen Ärzte [63]

- Herz-Lungen-Maschine- Zeit (HLM): Zeitspanne, die der Patient an der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war. Die Zeiten wurden aus dem NarkoData in Minuten absolut übernommen
- Klemmzeit: Zeitspanne vom Abklemmen der Aorta bis Freigabe der Aorta. Zeitspanne des kardioplegischen Herzstillstandes. Aus dem NarkoData in Minuten absolut übernommen
- Operationsdauer (OP-Zeit): Operative Maßnahmenzeit (K10) modifiziert in O3 bis O11 [6], aus dem NarkoData in Minuten absolut übernommen
- Beatmungszeit: wurde nach den Grundlagen der deutschen Kodierrichtlinie berechnet [16] und umfasst die Zeit von der Intubation (im Operationssaal) bis zur Extubation (auf Station). Die Daten wurden den elektronischen Akten des NarkoData bzw. ICUData in Minuten absolut entnommen
- Verweildauer im Krankenhaus insgesamt (KH-Zeit): Aus KAOSMed im Bereich der Stationshistorie, in Tagen gerechnet, entnommen
- Verweildauer auf der Intensivstation (ITS-Zeit): Aus KAOSMed im Bereich der Stationshistorie, in Tagen gerechnet, entnommen
- Lebt postoperativ bzw. bis zum Follow up (Outcome). Der Follow up Zeitraum betrug 30 Tage postoperativ. Ob die Patienten in dem Zeitraum noch gelebt haben, erfuhren wir entweder durch die Briefe der Rehabilitationsklinik (Reha), durch erneutes Erscheinen bei Kontrollterminen, oder aber sie waren in diesem Zeitraum noch stationär und wir konnten die Daten aus den (elektronischen und schriftlichen) Akten und Briefen entnehmen
- WHST postoperativ: Informationen erhielten wir aus der Akte (tägliche Visitentext) und dem Entlassungsbrief
- Infektionen: ob generell eine Infektion im stationären Aufenthalt vorlag (ja oder nein), Informationen durch Entlassungs- bzw. Verlegungsbrief sowie elektronische und schriftliche Aktendokumentation



- C-reaktives Protein (CRP): aus KAOS Befundindex der Patienten wurde der maximale (max.) CRP-Wert postoperativ während des stationären Aufenthaltes ermittelt und mit Datum festgehalten, sowie die jeweils maximalen CRP Werte postoperativ in den Zeiträumen von 24 Stunden, 48 Stunden, drei bis fünf Tagen, sechs bis zehn Tagen und elf bis 30 Tagen
- Re-Operation: ob eine Re-Operation stattfand (ja oder nein), durch NarkoData oder Stationsbrief mit Vermerk der Re-Operation und der Anzahl
- Zeitpunkt der Re-Operation: durch das OP-Protokoll im NarkoData oder aus dem Entlassungsbrief entnommen
- Sternuminstabilität: ob eine Sternuminstabilität vorlag (ja oder nein), postoperative Untersuchung durch den Stationsarzt durch manuelle Palpation, radiologischer Kontrolle und Vermerk in der Patientenakte und Entlassungsbrief
- Druckschmerz: ob ein Druckschmerz vorlag (ja oder nein), postoperative Untersuchung durch den Stationsarzt durch manuelle Palpation und Vermerk in der Patientenakte und Entlassungsbrief
- EuroSCORE: mit Hilfe der Daten aus dem NarkoData Programm und den Entlassungsbriefen wurden die nötigen Daten zur Bildung des Scores zusammengetragen und in einer Excel Tabelle eingefügt. Das Kalkulationsprogramm der offiziellen EuroSCORE Seite [20] bildet automatisch den additiven und logistischen Wert [21, 58, 78]

## 2.5 Studienablauf und Datenerhebung

Wie oben beschrieben besteht die Therapiegruppe aus 25 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2011 operiert wurden. Aus dieser Gruppe wurde kein Patient ausgeschlossen. Es fand eine manuelle Validierung der Einschlusskriterien statt. Die Datenerhebung der perioperativen Daten erfolgte über die klinikinternen Systeme. Es wurden dabei die Arztbriefe (schriftliche Patientenakte, KAOS, ICUData), OP-Dokumentation (KAOS), Anästhesiedokumentation (NarkoData), Intensivdokumentation (ICUData), elektronische Krankenakte (KAOSMed), sowie die Papierakten verwendet. Zur Erstellung der Kontrollgruppe wurden zunächst alle Patienten aus dem hiesigen Universitätsklinikum ausgewählt, welche im gleichen Zeitraum eine Herzoperation mit Sternotomie erhielten. Durch die Sektion Medizinische Informatik in Anästhesiologie und Intensivmedizin wurde das Matching wie unter 2.2.2. beschrieben, vollzogen. Die gematchte Kontrollgruppe wurde manuell kontrolliert und an die Einteilung der Therapiegruppe angeglichen bzw. die Daten in gleicher Weise erhoben und fehlende Daten ergänzt. Zur Speicherung der Daten wurde das Computerprogramm Microsoft Excel, Windows Vista verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Version 19.

Nach der Zusammenführung der Therapiegruppe mit der Kontrollgruppe wurden alle identifizierenden Merkmale entfernt (Anonymisierung).

Aus der Bewertung fielen die Daten der Beatmungszeit, da die Dokumentation nicht bei allen Patienten vollständig war und daher keine einheitliche Beurteilung möglich war. Alle anderen Daten konnten für alle Teilnehmer komplett erhoben werden (Abb. 9).

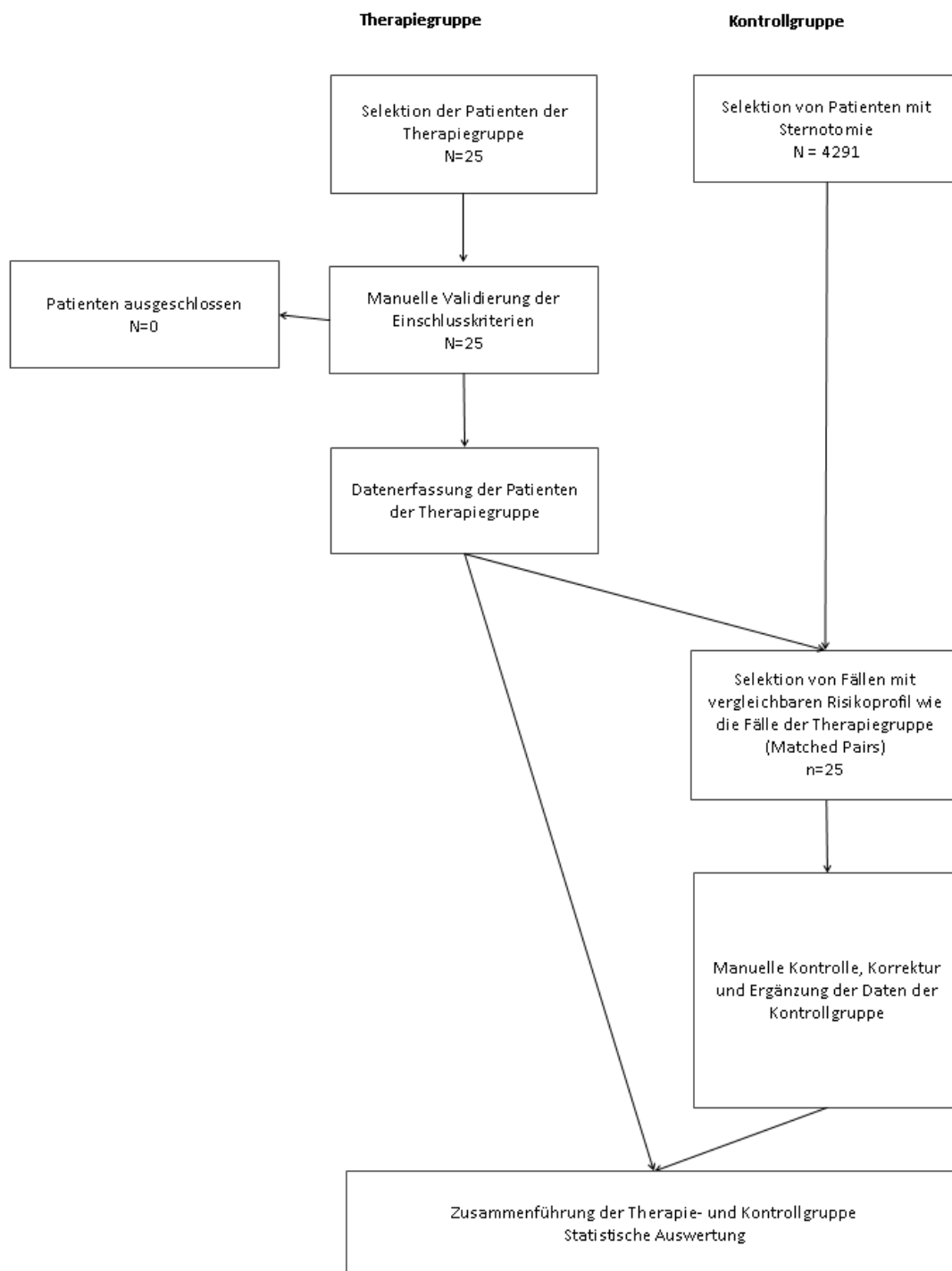


Abbildung 9: Studienablauf

## 2.6 Statistik

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 19, IBM, USA). Die Häufigkeitsverteilung wurde für diskrete Parameter wie Geschlechtsverteilung, Diabetes mellitus, SSRI, ASA-Klassifikation, Nikotin, Osteoporose, Antikoagulation, pAVK, bekannte Wundheilungsstörungen, Cortisontherapie, Dringlichkeit, Outcome, Wundheilungsstörung postoperativ, Infekt, Re-Operationen, Sternuminstabilität sowie Druckschmerz verwendet. Die metrischen Parameter wie das Alter, Größe, Gewicht, BMI, HLM-Zeit, OP-Dauer, Krankenhausliegedauer, Intensivliegedauer, sowie maximales CRP, wurden mit Hilfe statistischer Größen (Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Perzentilen und Standardabweichung) veranschaulicht. Wir verwandten den exakten Test nach Fischer, welcher an Stelle der Chi-Quadrat Tests bei kleinen Fallzahlen angewandt wird. Bei einem Wahrscheinlichkeitsfaktor  $p \leq 0,05$  wurden Werte als statistisch signifikant erachtet und bei  $p < 0,2$  als Trend zum statistisch signifikanten Unterschied. Weiterhin benutzten wir den Mann-Whitney-U-Test bei einer Nicht-Normalverteilung um zwei unverbundene Stichproben vergleichen zu können (CRP-Verlauf, EuroSCORE) [69]. Zusätzlich verwandten wir die logistische Regressionsanalyse um die Beziehung zweier Faktoren zueinander quantifizieren zu können. Das Quotenverhältnis (auch Chancenverhältnis oder Odds Ratio genannt) lässt sich dabei wie folgt interpretieren: bei einem Quotenverhältnis von  $<1$  sind die Odds (Chance) der ersten Gruppe kleiner, ist es genau 1, dann gibt es keinen Unterschied in den Odds, ist es  $>1$  so sind die Odds der ersten Gruppe größer. Die Bestimmung der Odds Ratio verwandten wir im Bereich des EuroSCORES [3, 67].

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Basisdaten**

#### **3.1.1 Präoperative Daten**

Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen, den 25 Patienten in der Therapiegruppe (Operation mit Kollagenvlies) wurden 25 Patienten in der Kontrollgruppe (Operation ohne Kollagenvlies) zugeordnet. Der Anteil an Männern betrug in beiden Gruppen jeweils drei Patienten (12%). 22 Patienten (88%) waren weiblichen Geschlechts. In der Therapiegruppe litten elf Patienten (44%) an Diabetes mellitus, in der Kontrollgruppe 12 Patienten (48%). SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor) nahmen in der Therapiegruppe zwei Patienten (8%) ein, in der Kontrollgruppe niemand. In der Therapiegruppe waren sechs Personen Raucher (24%), in der Kontrollgruppe fünf (20%). Zehn Patienten der Therapiegruppe (40%) nahmen Antikoagulantien ein, neun Patienten der Kontrollgruppe (36%). Ein Patient der Therapiegruppe litt an pAVK (4%), in der Kontrollgruppe waren es vier (16%). Zwei Patienten der Kontrollgruppe (8%) nahmen Cortison in ihrer Hausmedikation, ansonsten niemand. P-Werte sind in der Tabelle angegeben (siehe Tbl. 5).

	Therapiegruppe			Kontrollgruppe		Exakter Test nach Fischer
Geschlecht	N	n	%	n	%	
m	44	22	88%	22	88%	p = 1,000
w	6	3	12%	3	12%	
Diabetes mellitus						
nein	27	14	56%	13	52%	p = 1,000
ja	23	11	44%	12	48%	
SSRI						
nein	48	23	92%	25	100%	p = 0,490
ja	2	2	8%	0	0%	
ASA-Klassifikation						
3	39	17	68%	22	88%	p = 0,181
4	9	7	28%	2	8%	
5	2	1	4%	1	4%	
Nikotin						
nein	39	19	76%	20	80%	p = 1,000
ja	11	6	24%	5	20%	
Osteoporose						
nein	0	0	0%	0	0%	p = 1,000
ja	50	25	100%	25	100%	
Antikoagulation						
nein	31	15	60%	16	64%	p = 1,000
ja	19	10	40%	9	36%	
pAVK						
nein	45	24	96%	21	84%	p = 0,349
ja	5	1	4%	4	16%	
Wundheilst bek						
nein	50	25	100%	25	100%	p = 1,000
ja	0	0	0%	0	0%	
Cortison						
nein	48	25	100%	23	92%	p= 0,490
ja	2	0	0%	2	8%	
Dringlichkeit						
elektiv	33	11	44%	22	88%	p = 0,004
dringlich	7	6	24%	1	4%	
Notfall	10	8	34%	2	8%	

Tabelle 5: Präoperative Daten

m= männlichen Geschlechts, w= weiblichen Geschlechts, N= Anzahl insgesamt, n= Anzahl innerhalb der Gruppe

Bei dieser Studie wurden insgesamt 39 Patienten (78%) in der ASA Kategorie 3 eingeteilt, wovon 17 Patienten (68%) zur Therapiegruppe und 22 (88%) zur Kontrollgruppe gehörten. Neun Patienten (18%) gehörten zur ASA 4, wobei sich sieben (28%) auf die Therapiegruppe und zwei (8%) auf die Kontrollgruppe aufteilten. Jeweils ein Patient zählte zur ASA-Klassifikation 5 (4% pro Gruppe). Nach dem exakten Test nach Fischer im Bezug auf die ASA-Klassifikation war  $p=0,181$ , und somit lag ein Trend zum statistisch signifikanten Unterschied zu ungunsten der Therapiegruppe vor (Abb. 10).

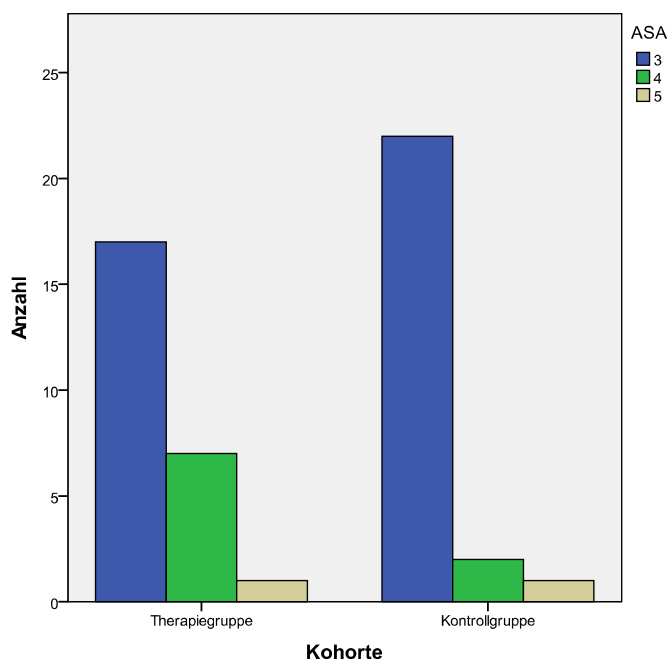


Abbildung 10: Verteilung der ASA-Klassifikation

Die Dringlichkeit der OP gliedert sich in elektiv, dringlich und Notfall. Insgesamt 33 (66%) Patienten wurden elektiv, also geplant operiert, wobei elf (44%) davon in der Therapiegruppe und 22 Patienten (88%) in der Kontrollgruppe waren. Bei sieben Patienten (14%) handelte es sich um eine dringliche OP-Indikation, sechs (24%) gehörten der Therapiegruppe an, ein Patient (4%) gehörte zur Kontrollgruppe. Die verbleibenden zehn Patienten (20%) waren Notfallindikationen, acht (34%) zählten zur Therapiegruppe und zwei (8%) zur Kontrollgruppe. Bei dem exakten Test nach Fischer ergab sich ein p-Wert von  $p=0,004$  und somit lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor (Abb. 11).

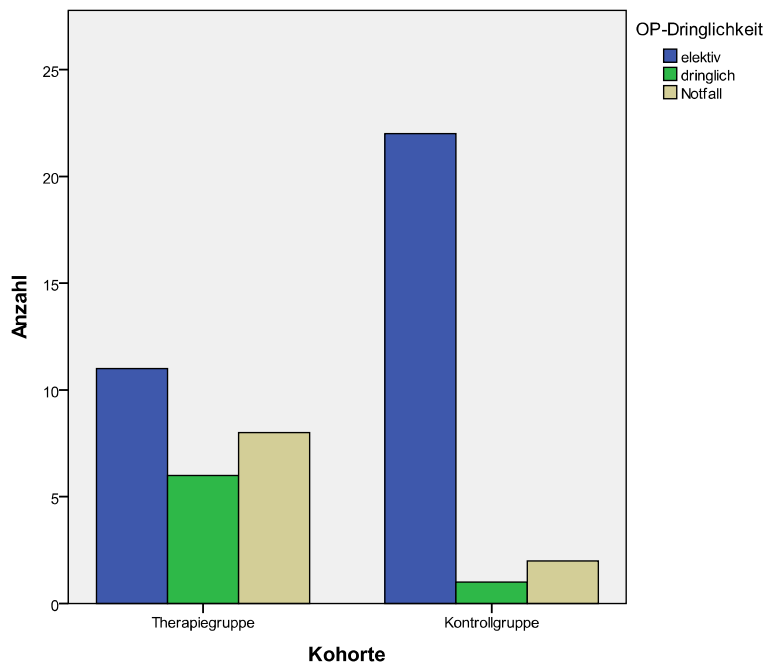


Abbildung 11: Verteilung der OP-Dringlichkeit



Die Werte für den EuroSCORE kalkulierten wir mit Hilfe des EuroSCORE Calculators [20]. Die Therapiegruppe wies einen Median von 11 (Range 4-16) EuroSCORE Punkten auf. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 8 (Range 3-21) EuroSCORE Punkten (siehe Tbl. 6). Der EuroSCORE ist in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ( $p=0,034$ ). Die Letalität liegt bei 22,5% versus 15,4% ( $p=0,026$ ). Daraus ergibt sich für die erwartete Letalität eine OddsRatio (Therapie:Kontrolle) von 1,56.

<b>EuroSCORE</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>Med</b>	<b>Q25</b>	<b>Q75</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Therapie</b>	25	10	3	11	7	12	4	16
<b>Kontroll</b>	25	8	4	8	6	10	3	21

Tabelle 6: EuroSCORE Auswertung

Therapie.= Therapiegruppe, Kontroll.= Kontrollgruppe, n= Anzahl innerhalb der Gruppe; MW = Mittelwert, SD= Standardabweichung, Med= Median, Q25= 25. Perzentile , Q75= 75. Perzentile, Min= minimal gemessener Wert, Max= maximal gemessener Wert

### 3.1.2 Postoperative Daten

Infektionen traten bei jeweils elf Patienten (44%) in beiden Gruppen auf, somit war  $p=1,000$ . Es kam innerhalb der Therapiegruppe in vier Fällen zu Wundinfektionen, zwei Patienten litten unter Katheterinfektionen, einer erkrankte an einer Pneumonie, ein Patient an einem Harnwegsinfekt und bei drei weiteren Patienten wurde ein Breitbandantibiotikum bei Entzündungsparameter und Fieber unklarer Genese angesetzt. In der Therapiegruppe kam es bei sechs Patienten zu Wundinfektionen, bei einem zu Katheterinfektionen, bei einem Patienten kam es zu einer Pneumonie, drei weitere erhielten eine Breitbandantibiotikatherapie bei Entzündungsparameter und Fieber unklarer Genese.

Sternuminstabilität trat in der Therapiegruppe bei einem Patienten (4%), in der Kontrollgruppe bei fünf Patienten (20%) auf ( $p=0,189$ ). Zu postoperativen Wundheilungsstörungen kam es bei einem Patienten in der Therapiegruppe (4%) und in der Kontrollgruppe bei zweien (8%). Das Outcome bezog sich auf 30 Tage postoperativ. Insgesamt verstarben 6 Patienten (12%) innerhalb dieses Zeitraums, vier Patienten (16%) gehörten zur Therapiegruppe und zwei (8%) zur Kontrollgruppe. Bei keinen der Patienten waren präoperativ Wundheilungsstörungen bekannt, jedoch litten alle

Patienten an Osteoporose bzw. an makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum- dies war das Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie. Druckschmerz wurde von niemandem in beiden der Gruppen bemerkt. P-Werte sind in der Tabelle angegeben (Tbl. 7). Es mussten in der Therapiegruppe vier Patienten (16%) und in der Kontrollgruppe sechs Patienten (24%) re-operiert werden ( $p=0,725$ ). Die Re-Operationen werden in Tabelle 8 noch einmal nach Zeitpunkt-, Grund-, Art-, und Anzahl der Re-Operationen, sowie des Aufenthaltes auf der Intensivstation genau aufgelistet.

	Therapiegruppe			Kontrollgruppe		Exakter
Outcome (30d)	N	n	%	n	%	Test nach
verstorben	6	4	16%	2	8%	p = 0,349
lebt	44	21	84%	23	92%	
<b>Wundheilungstörung post OP</b>						
nein	47	24	96%	23	92%	p= 1,000
ja	3	1	4%	2	8%	
<b>Infekt</b>						
nein	28	14	56%	14	56%	p = 1,000
ja	22	11	44%	11	44%	
<b>ReOP</b>						
nein	40	21	84%	19	76%	p = 0,725
ja	10	4	16%	6	24%	
<b>Sternumstabilität</b>						
instabil	6	1	4%	5	20%	p = 0,189
stabil	44	24	96%	20	80%	
<b>Druckschmerz</b>						
nein	50	25	100%	25	100%	p = 1,000
ja	0	0	0%	0	0%	
Gesamt	50	25	100%	25	100%	

Tabelle 7: Postoperative Daten

m= männlichen Geschlechts, w= weiblichen Geschlechts, N= Anzahl insgesamt, n= Anzahl innerhalb der Gruppe

<b>Pat</b>	<b>Kohorte</b>	<b>Verbleib auf ITS</b>	<b>Tag der 1. Re-OP</b>	<b>Grund der Re-OP</b>	<b>Art der Re-OP</b>	<b>Anzahl der Re-OP</b>
<b>1</b>	Therapie	86	14.	Nachblutung	Hämatomausräumung	1
<b>2</b>	Therapie	34	21.	Instabiles Sternum mit gr Perikarderguss	Sternumrevision, VAC+Omentumplastik	>4
<b>3</b>	Therapie	7	0.	Postoeprativ erhöhter Drainageverlust	Rethorakotomie+ Hämatomausräumung	1
<b>4</b>	Therapie	37	8.	Wundheilungsstörung (nässend)	Chirurgische Wundtoilette	1
<b>5</b>	Kontroll	9	19.	Sternumdehiszenz im CT	Sternumneuverdrahtung	1
<b>6</b>	Kontroll	10	25.	Perikarderguss	Perikardfensterung	1
<b>7</b>	Kontroll	2	6.	Wundheilungsstörung	Chirurgische Wundtoilette	1
<b>8</b>	Kontroll	13	7.	Sternuminstabilität mit Hämatom am Sternum	Hämatomausräumung + Reverdrahtung	1
<b>9</b>	Kontroll	27	19.	Infizierte Sternotomiewunde	VAC+Pectoralisplastik	>9
<b>10</b>	Kontroll	25	18.	Instabiles Sternum, Ausriss Sternalcerclage	Sternumreverdrahtung	1

Tabelle 8: Re-Operationen beider Gruppen im Vergleich

Pat= Patient; Kohorte: Therapie = Therapiegruppe, Kontroll= Kontrollgruppe; Verbleib auf ITS: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen, Tag der ersten Re-OP: gezählt ab dem Tag des ursprünglichen Eingriffes, VAC= Vacuum assisted closure (VAC-System), Vakuumpumpensystem

### 3.2 Metrische Parameter

Der Median des Alters betrug in der Therapiegruppe 74 Jahre (Range 41-84 Jahre). In der Kontrollgruppe 71 Jahre (Range 52-84 Jahre) (Abb. 12).

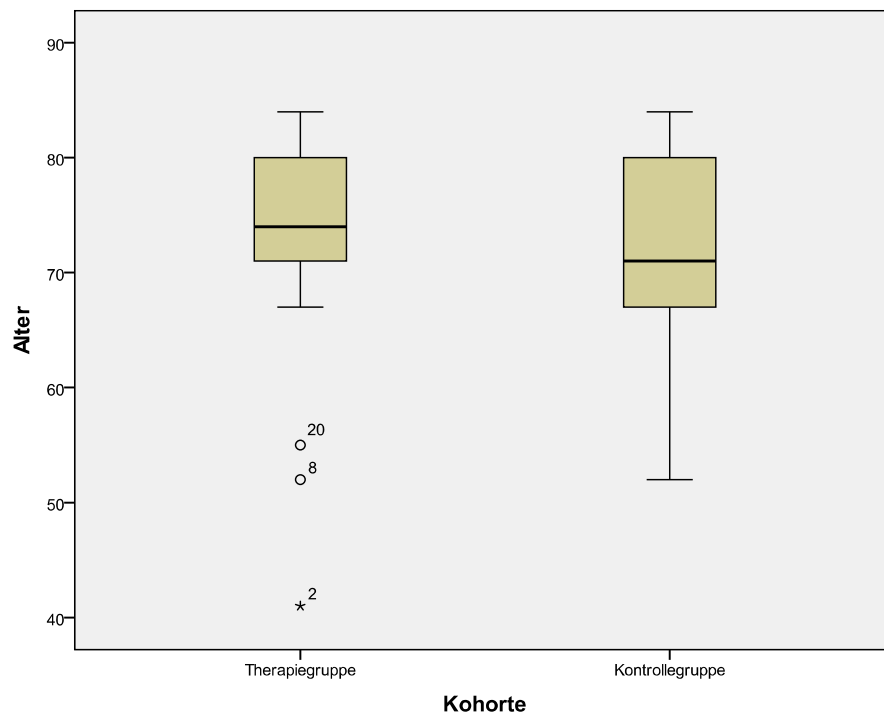


Abbildung 12: Verteilung des Alters aufgesplittet in den Gruppen

Vergleicht man die Größe der Patienten der beiden Gruppen miteinander, so liegt der Mittelwert in der Therapiegruppe bei  $164 \pm 8 \text{ cm}$  (Range 150-180cm) und in der Kontrollgruppe bei  $161 \pm 9 \text{ cm}$  (Range 145-180cm). Der Median in beiden Gruppen liegt bei 164cm (Abb. 13, 14).

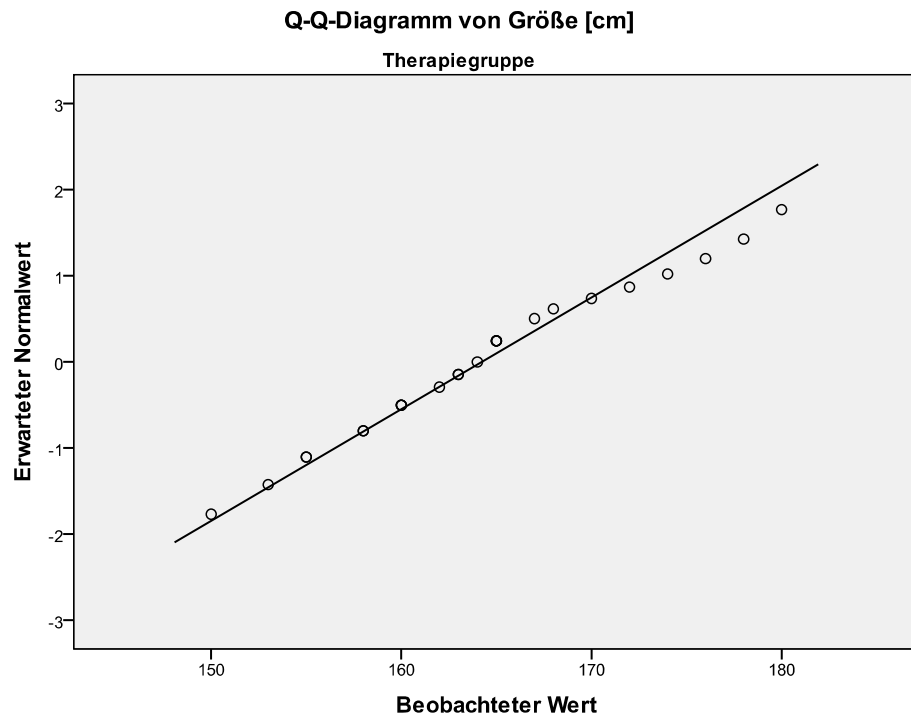


Abbildung 13: Größenverteilung Therapiegruppe

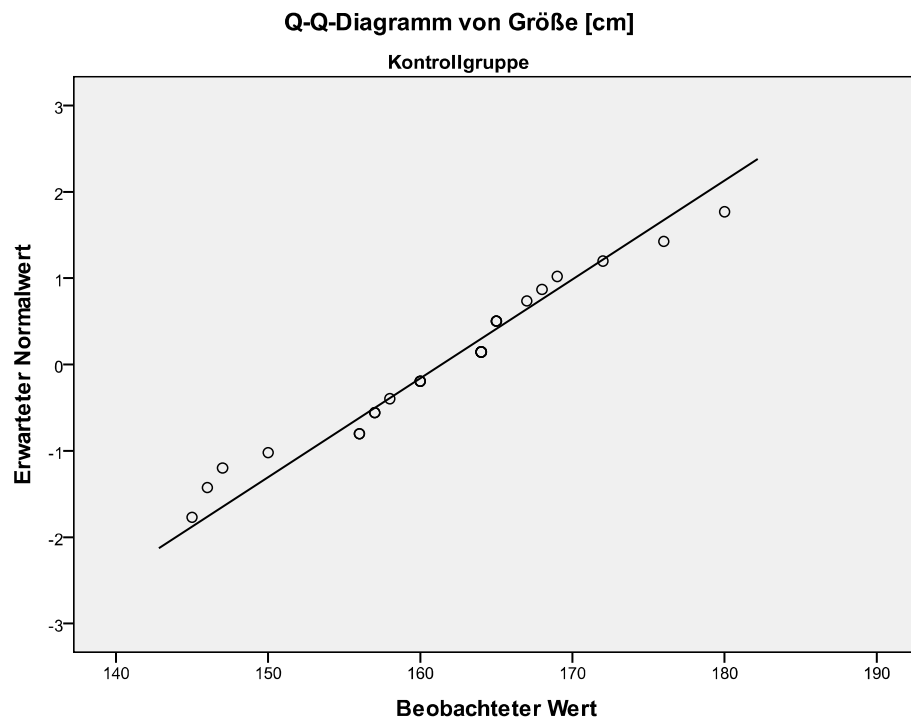


Abbildung 14: Größenverteilung Kontrollgruppe

Das Gewicht verteilte sich in der Therapiegruppe mit einem Median von 70 kg in beiden Gruppen (Abb. 15).

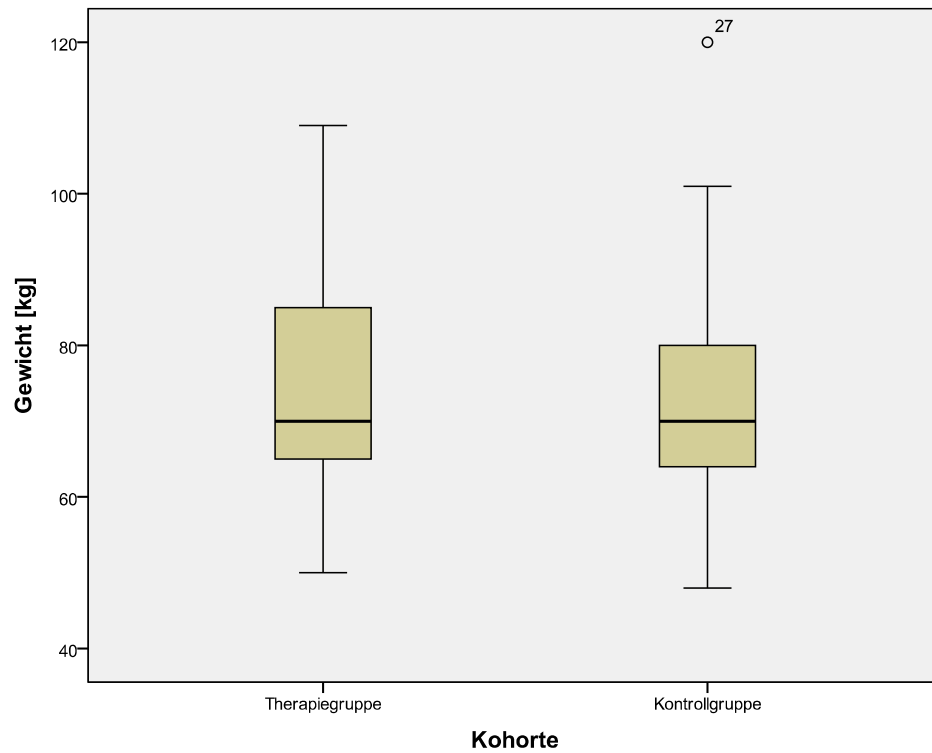


Abbildung 15: Gewichtverteilung

Bei 27kg/m<sup>2</sup> lag in der Therapiegruppe der Median des BMI (Range 21-40 kg/m<sup>2</sup>). In der Kontrollgruppe bei 26kg/m<sup>2</sup> (Range 20-47 kg/m<sup>2</sup>) (Tbl. 9, Abb. 16).

Kohorte	Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III
	18,5 – 24,9	25,0 – 29,9	30,0 – 34,9	35,0 – 39,9	40,0
<b>Therapie</b>	8 (32%)	10 (40%)	4 (16%)	2 (8%)	1 (4%)
<b>Kontroll</b>	9 (36%)	10 (40%)	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)
<b>Insgesamt</b>	17 (34%)	20 (40%)	7 (14%)	3 (6%)	3 (6%)

Tabelle 9: BMI-Verteilung nach den Richtlinien der WHO

Therapie = Therapiegruppe, Kontroll = Kontrollgruppe

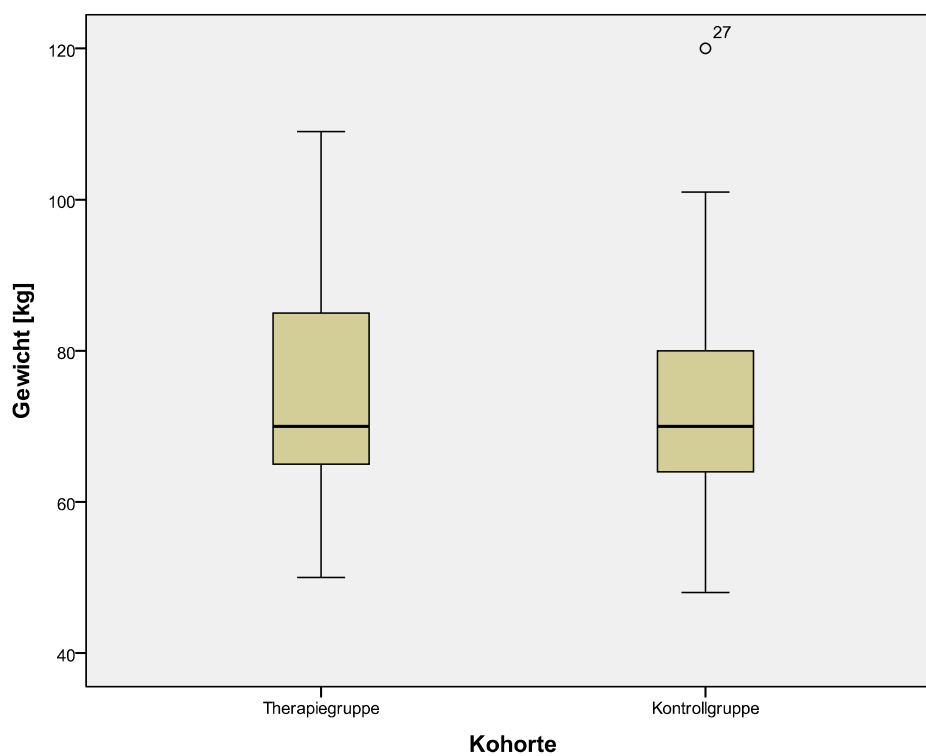


Abbildung 16: BMI -Verteilung

Der Median der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit lag in beiden Gruppen bei 103 Minuten (Abb. 17).

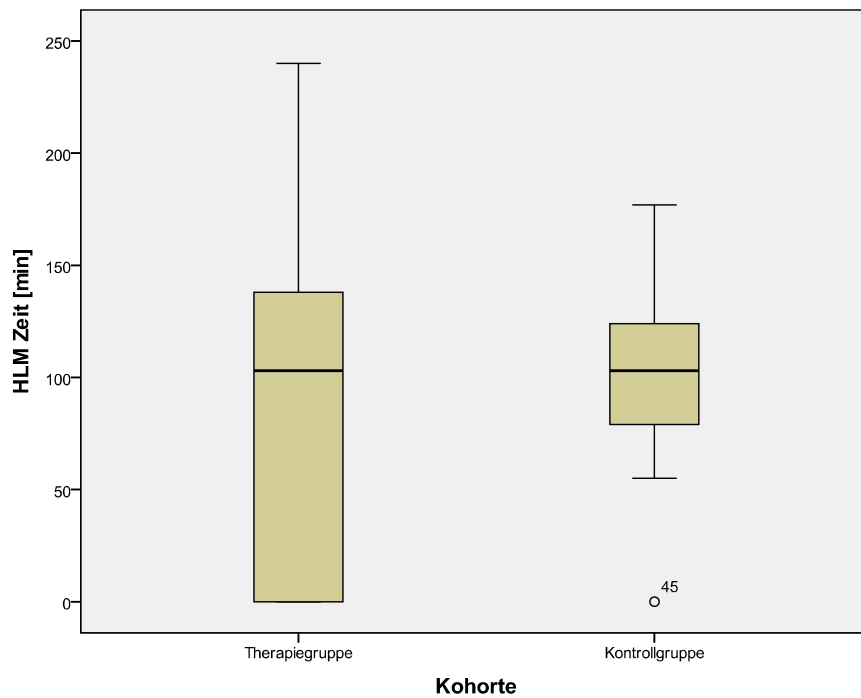


Abbildung 17: HLM-Zeit

Die Gesamte Operation dauerte in der Therapiegruppe im Median 222 Minuten, in der Kontrollgruppe lag der Median bei 205 Minuten (Abb. 18).

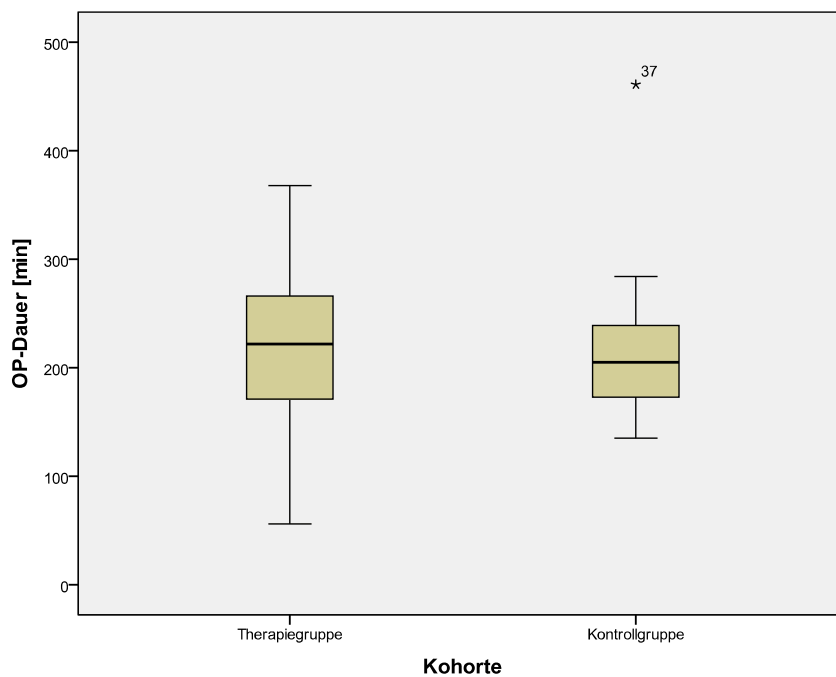


Abbildung 18: Operationszeit



In beiden Gruppen lagen die Patienten im Median 16 Tagen im Krankenhaus (Abb. 19). Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug im Median 7 Tage in der Therapiegruppe und 5 Tage in der Kontrollgruppe (Abb. 20).

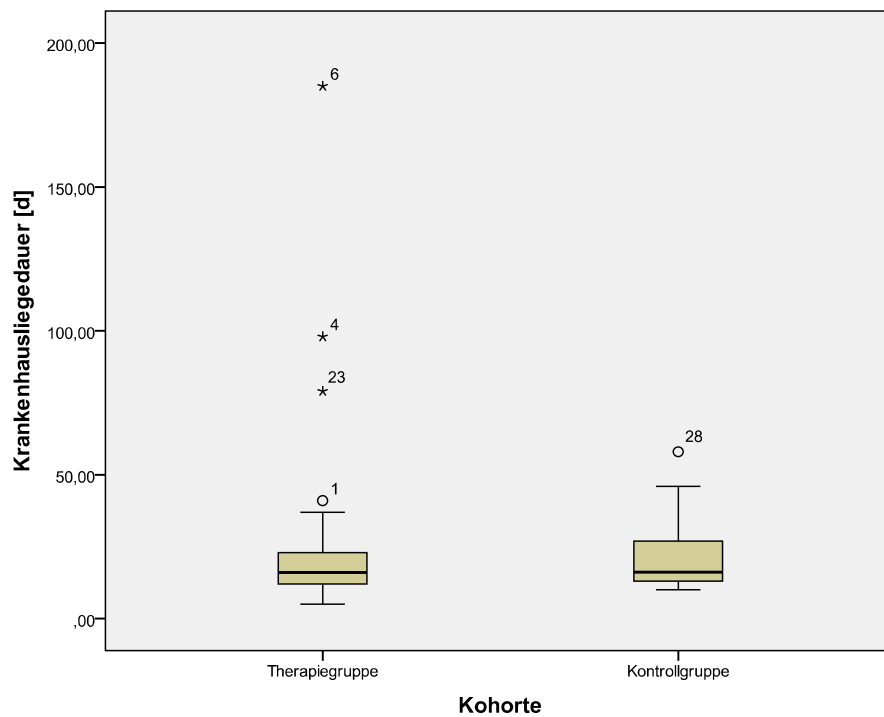


Abbildung 19: Krankenhausliegedauer

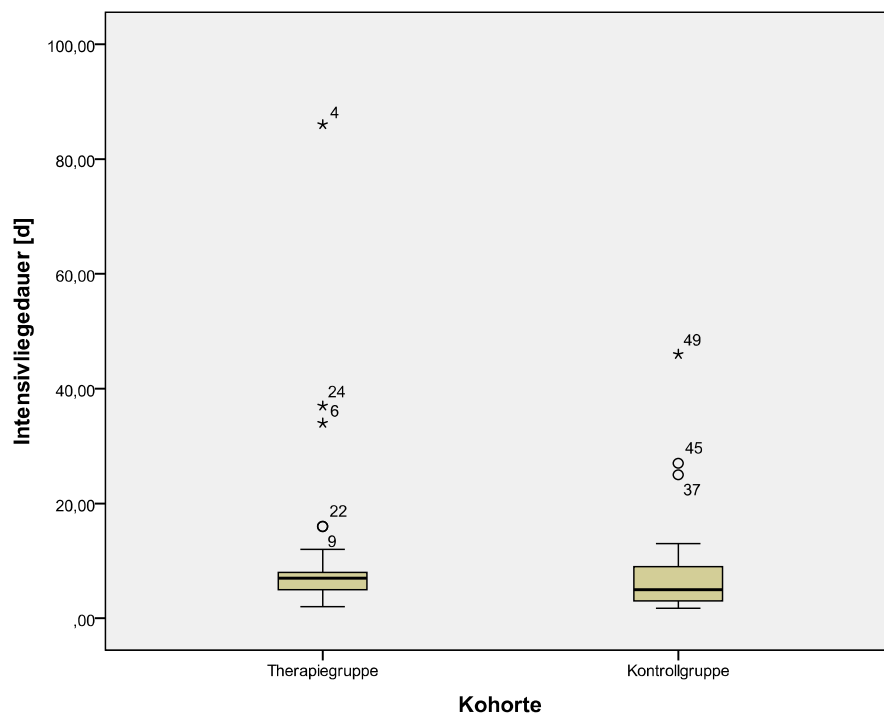


Abbildung 20: Intensivstation Liegedauer

Der während des Krankenhausaufenthalts maximale CRP-Wert der Patienten lag im Median in der Therapiegruppe bei 180mg/l und in der Kontrollgruppe bei 201mg/l (Abb. 21). Zusätzlich wurden jeweils die maximalen CRP-Werte innerhalb von 24 Stunden, 48 Stunden, drei bis fünf Tage, sechs bis zehn Tage und elf bis 30 Tage postoperativ für alle Patienten bestimmt (siehe Abb. 22 und Tbl. 10).

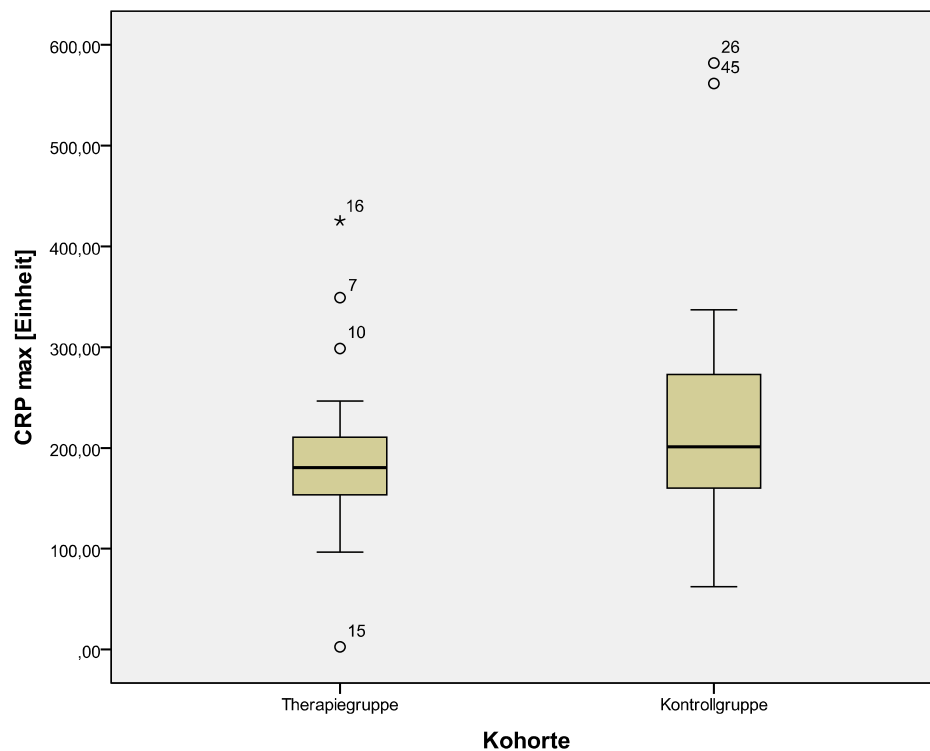


Abbildung 21: Maximal gemessene CRP-Werte postoperativ

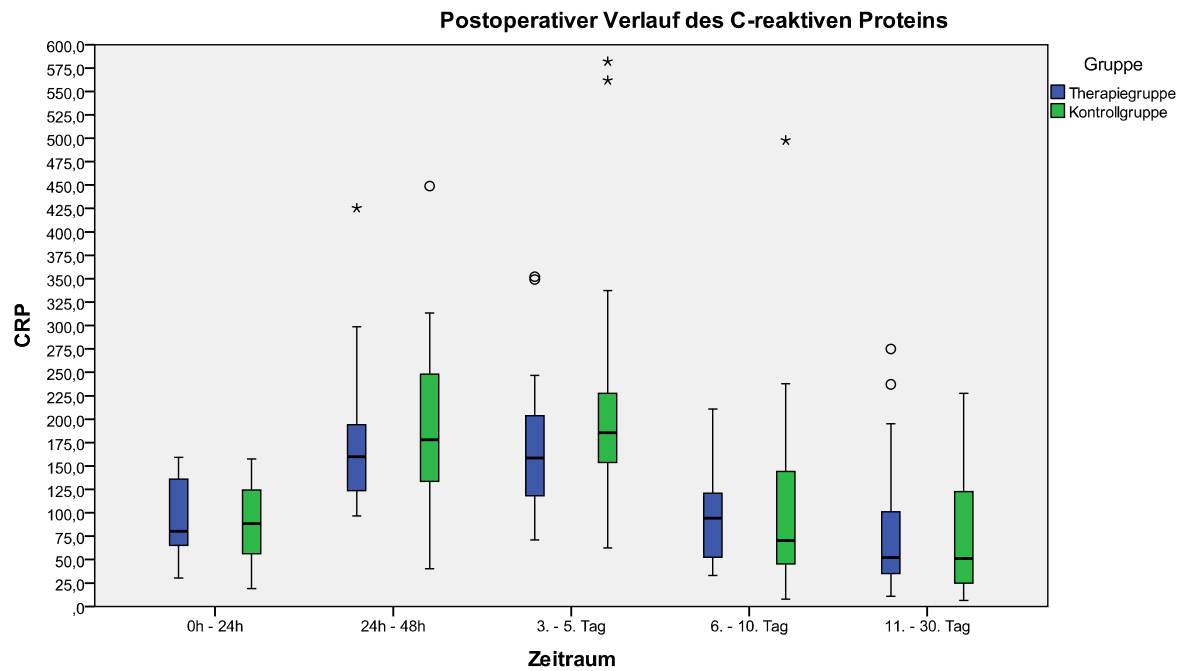


Abbildung 22: CRP-Verlauf, Graphische Darstellung

Maximaler CRP-Wert in		n	MW	SD	Med	Q25	Q75	Min	Max	Mann-Whitney-U-Test
0-24h PostOP	TG	25	92,8	38,5	80,3	64,1	136,4	30,3	159,2	p = 0,648
	KG	25	88,3	43,2	88,5	53,6	129,5	19,2	157,6	
25-48h Post OP	TG	25	179,7	73,7	160	123,5	217,4	96,7	425,4	p = 0,426
	KG	25	196,2	89,8	178,1	132,2	255,6	40,3	448,9	
3.-5 Tag Post OP	TG	25	170,7	73,1	158,4	118,1	207,1	71,1	352,1	p = 0,133
	KG	25	213,9	123,4	185,5	152,8	235,6	62,4	581,9	
6.-10. Tag Post OP	TG	25	93,2	44,6	94,3	51,3	121,4	33	210,8	p = 0,705
	KG	25	105,8	101,2	70,3	44,1	147,5	7,7	497,7	
11. - 30. Tag Post OP	TG	25	83,2	69,3	52,2	11,8	106,5	11	275	p = 0,839
	KG	25	85,6	73,9	51,2	23,1	148,1	6,3	227,5	
CRP max.	TG	25	193,6	76,2	180,4	147,1	227,1	96,7	425,4	p = 0,240
	KG	25	230,5	123,3	201	155,9	283,4	62,4	581,9	

Tabelle 10: CRP-Verlauf

n= Anzahl innerhalb der Gruppe; MW = Mittelwert, SD= Standardabweichung, Med= Median, Q25= 25. Perzentile, Q75= 75. Perzentile, Min= minimal gemessener Wert, Max= maximal gemessener Wert

Die Verteilung der einzelnen operativen Prozeduren ist in Tabelle 11 dargestellt. Es wurden 22 aortokoronare Bypässe durchgeführt (elf Therapiegruppe, elf Kontrollgruppe) und 22 Herzklappenoperationen (9 Therapiegruppe, 13 Kontrollgruppe) durchgeführt.

<b>OPS-Code</b>	<b>OPS</b>	<b>Therapiegruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>5-361.*</b>	<b>Aortokoronarer Bypass</b>	<b>11</b>	<b>11</b>
<b>5-35</b>	<b>Herzklappenoperationen</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
	Aortenklappeneratz	5	10
	Mitralklappenersatz	4	1
	Trikuspidalklappeneratz	0	2
<b>5-373.*</b>	<b>Exzision von erkranktem Gewebe (Herztumor)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>5-38</b>	<b>Aortenoperationen</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
	Aortenbogen	1	0
	thorakal	2	0
<b>5-393.*</b>	<b>Shunt-/Bypass Operation</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	Aorto-subclavialer Bypass	0	1
<b>5-394.*</b>	<b>Revision eines vasculäre Implantates (Re-Aorta ascendens Ersatz)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

Tabelle 11: OPS-Codes der operativen Eingriffe

### 3.3 Daten im Vergleich

Wie bereits oben beschrieben, verstarben sechs Patienten postoperativ. In Tabelle 12 werden diese Patienten an Hand der folgenden Parameter einander gegenüber gestellt: Kohortenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Eingriff, EuroSCORE-Punkte, Auftreten einer Infektion postoperativ, Vorkommen einer Re-Operation, Todesursache, Zeitpunkt des Todes postoperativ und Auftreten einer Sternuminstabilität.

Vier der verstorbenen Patienten gehörten der Therapiegruppe an und zwei der Kontrollgruppe. Ein Patient aus der Kontrollgruppe litt zusätzlich an einer Sternuminstabilität. Fünf der Patienten, vier aus der Therapiegruppe und einer aus der Kontrollgruppe, hatten nach dem EuroSCORE ein erhöhtes Risiko innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben. Die Patienten verstarben in dem Zeitraum vom zweiten bis zum 28. Tag postoperativ.

Insgesamt litten sechs Patienten an einer Sternuminstabilität, einer gehörter der Therapiegruppe an und fünf der Kontrollgruppe. es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor. In Tabelle 13 werden diese in Bezug auf folgende Parameter verglichen: Kohortenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Eingriff (der ursprünglichen Operation), Dringlichkeit der Operation, Zeitpunkt der Sternuminstabilität postoperativ, Liegedauer auf der Intensivstation, Versterben innerhalb von 30 Tage postoperativ, BMI und Diabetes mellitus.

<b>Pat</b>	<b>Kohorte</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Eingriff</b>	<b>Euro- SCORE (Punkte)</b>	<b>Infekt</b>	<b>Re- OP</b>	<b>Sternum- instabilität</b>	<b>Post OP Tag</b>	<b>Todesursache</b>
<b>1</b>	Therapie	41	m	Aortokoronaren Bypass	12	ja	nein	nein	7.	Kardiogenerschock ANV
<b>2</b>	Therapie	71	w	Aortokoronaren Bypass	11	ja	nein	nein	25.	Septischer Schock
<b>3</b>	Therapie	55	w	Lungenembolie, Embolektomie Aorta thorakal	13	nein	nein	nein	2.	Lungenembolie
<b>4</b>	Therapie	74	w	Aortokoronaren Bypass	12	ja	nein	nein	28.	Pneumonie
<b>5</b>	Kontroll	59	w	Aortenklappen- Ersatz	3	ja	nein	ja	10.	Sept. multiplen Organversagen
<b>6</b>	Kontroll	83	w	Aortokoronaren Bypass	13	ja	nein	nein	23.	Pneumonie

Tabelle 12: Vergleich der präoperativen Daten, der im Verlauf von 30 Tagen postoperativ verstorbenen Patienten

Pat= Patient; Kohorte: Therapie = Therapiegruppe, Kontroll= Kontrollgruppe; Alter: am Tag der Operation; Geschlecht: m= männlich, w= weiblich; Infekt: postoperatives Auftreten einer Infektion; Re- OP: ob eine Re-Operation durchgeführt wurde; Sternuminstabilität: Vorkommen einer Sternuminstabilität postoperativ; Post OP Tag: an welchem postoperativen Tag die Patienten verstarben

<b>Pat</b>	<b>Kohorte</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Eingriff</b>	<b>Dringlichkeit</b>	<b>Tag der Instabilität</b>	<b>Verbleib auf ITS</b>	<b>Verstorben</b>	<b>BMI</b>	<b>DM</b>
<b>1</b>	Therapie	67	w	Mitralklappen-Ersatz	dringlich	21.	34	nein	33,5	ja
<b>2</b>	Kontroll	52	m	Aortokoronaren Bypass	elektiv	19.	9	nein	34,7	nein
<b>3</b>	Kontroll	59	w	Aortenklappen-Ersatz	elektiv	10.	11	ja	23,1	nein
<b>4</b>	Kontroll	71	w	Aortenklappen-Ersatz	notfall	18.	25	nein	27	ja
<b>5</b>	Kontroll	77	w	Aortokoronaren Bypass	dringlich	7.	13	nein	27,5	nein
<b>6</b>	Kontroll	82	w	Aortokoronaren Bypass	elektiv	19.	27	nein	19,5	ja

Tabelle 13: Vergleich der präoperativen Daten der ersten Operation der Patienten mit Sternuminstabilität

Pat= Patient; Kohorte (-gruppe): Therapie = Therapiegruppe, Kontroll= Kontrollgruppe; Alter: am Tag der Operation; Geschlecht: m= männlich, w= weiblich; Tag auf ITS: Aufenthalt auf der Intensivstation in Tage, BMI: Body-Maß-Index, angegeben in Körpergewicht [kg]/Körperoberfläche<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Kollagenvlies bei der Sternotomie einen Einfluss auf die Knochen- und Wundheilung hat.

Hierzu wurden die mit Kollagenvlies behandelten Patienten in einer Paar-Match-Studie mit einer Kontrollgruppe verglichen. Wie die Auswertung der Patientendaten zeigt, waren beide Gruppen gut vergleichbar. Lediglich bei dem EuroSCORE und der Operationsdringlichkeit bestanden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Diese Unterschiede haben Einfluss auf den Nebenzielparameter Letalität. Der Einfluss auf den Hauptzielparameter ist gering. Für beide Unterschiede besteht eher ein Nachteil für die Therapiegruppe (höherer EuroSCORE und höhere Zahl an dringlichen Operationen), sodass eine höhere Letalität in der Therapiegruppe zu erwarten ist.

Eine operationspflichtige Sternuminstabilität trat postoperativ bei insgesamt sechs Patienten (12%) auf. Somit liegt die in unserer Studie insgesamt beobachtete Häufigkeit einer Sternuminstabilität, im Einklang mit der Literatur (14% [43]). In unserer Studie zeigten sich in der Kontrollgruppe mehr Sternuminstabilitäten als in der Therapiegruppe, es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor ( $p=0,189$ ). Nur ein Patient aus der Therapiegruppe (4%) erlitt postoperativ die Komplikation eines instabilen Sternums gegenüber fünf Patienten (20%) der Kontrollgruppe. Auch beim Auftreten von Wundheilungsstörungen schnitt die mit Kollagen behandelte Therapiegruppe besser ab. Es kam bei insgesamt drei Patienten (6%) zu postoperativen Wundheilungsstörungen. Ein Patient gehörte zur Therapiegruppe (4%) und zwei zur Kontrollgruppe (8%). Wundheilungsstörungen bezogen sich hierbei auf die Narbenheilung. Sternuminstabilität war in diesem Fall nicht einbezogen. Die Therapiegruppe schnitt somit in Hinblick auf den Hauptzielparameter, operationspflichtige Sternumstabilität und Wundheilungsstörungen, tendenziell besser ab als die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigen, dass fibrinbeschichtetes Kollagenvlies die Wund- und Knochenheilung nicht negativ beeinflusst sondern sich eher positiv auswirkt.

Insgesamt erhielten zehn Patienten (20%) eine Re-Operation: Vier Patienten gehörten der Therapiegruppe an (16%) und sechs der Kontrollgruppe (24%). In der



Therapiegruppe wurde lediglich eine Re-Operation wegen einer Sternuminstabilität durchgeführt. Eine weitere Re-Operation erfolgte wegen einer Wundheilungsstörung und zwei weitere bei Nachblutungen zur Hämatomausräumung. Bei einer Sternuminstabilität ist eine Reverdrahtung mit Drahtcerclagen oder Osteosyntheseplatten notwendig [75, 76]. Wenn neben der Sternuminstabilität zusätzlich eine Infektion vorliegt, ist es wichtig vorhandenes Fremdmaterial–vollständig zu entfernen. Eine sofortige Reverdrahtung ist in diesem Fall nicht möglich. Hier hat sich die Vakuumtherapie (VAC) zunehmend als Wundversorgungskonzept etabliert [35]. Die Wunde wird zunächst mit einer Vakuumpumpe behandelt bis die Infektion therapiert ist. Erst dann erfolgt der schrittweise Wundverschluss. Im Fall des Patienten mit der Sternuminstabilität in der Therapiegruppe wurde der letztendliche Wundverschluss mit Hilfe einer Pectoralis- und Omentumplastik durchgeführt.

In der Kontrollgruppe kam es zu fünf operationspflichtigen Sternuminstabilitäten. Ein Patient starb vor Durchführung der Re-Operation, bei einem Patienten lag eine Infektion vor, so dass hier die Drähte entfernt wurden. Die Vakuumtherapie mit anschließender sekundärer Deckung durch Pectoralisplastik führte hierbei zum letztendlichen Wundverschluss. Bei drei Patienten wurde eine Reverdrahtung, sowie Hämatomausräumung durchgeführt. Ein Patient erhielt eine Perikardfensterung und bei einem Patienten wurde eine chirurgische Wundtoilette, bei Wundheilungsstörung, durchgeführt.

Postoperative Knochen- und Wundheilungsstörungen als Komplikationen nach herzchirurgischen Sternotomie sind relativ häufig und oft mit langwierigen Klinikaufenthalten, Revisionsoperationen, sowie letalen Folgen behaftet. Laut Literatur liegt die Inzidenz aktuell bei 0,25-8%, deren Mortalität bei 5-30% [5, 25, 44, 47, 51, 57, 77]. Im Bereich des Sternums können deutliche Blutungen entstehen [90]. Folge sind Hämatom- sowie retrosternale Sekretbildung. Eine Studie von Karthik et al. macht deutlich, dass es häufiger zu Wundheilungsstörungen bei den Patienten kommt, die auf Grund einer Nachblutung re-operiert werden mussten [42]. In der Regel werden bei Sternotomie auftretende Blutungen mittels Diathermie gestillt oder es wird Knochenwachs verwendet. Bhatti et al. nehmen jedoch an, dass es durch die Verwendung von Knochenwachs zu erhöhten Infektionsraten im Bereich des Sternums kommt [8]. Auch in Studien von Maier et al. und Rikke et al. wird von Knochenwachs

abgeraten, da es zur Hemmung der Knochenheilung und induzierten Entzündungen kommen kann [53, 96].

In unserem Patientenkollektiv wurden in beiden Gruppen zwei Patienten aufgrund einer Nachblutung reoperiert. In allen Fällen erfolgte eine Hämatomausräumung und primäre Sternumneuverdrahtung. Keiner der vier Patienten verstarb.

Ein weiteres Problem stellen die Patienten mit Osteoporose dar, welche unter beeinträchtigter Knochen- und Wundheilung leiden [51, 77, 90]. Bei Patienten mit Osteoporose liegt die Häufigkeit einer postoperativen Sternuminstabilität bei bis zu 14%. Die Rarefizierung der Spongiosa, die Verschmälerung der Kortikalis sowie die Erweiterung der Markräume sind typische Merkmale der Osteoporose. Somit stellen Patienten mit Osteoporose bzw. an makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum ein besonderes Risikokollektiv bei herzchirurgischen Eingriffen mit medianer Sternotomie dar. In dieser Studie wurden Patienten mit makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur mit Kollagenvlies behandelt. Eine Spongiosaausdünnung war somit für alle Patienten der Therapiegruppe sicher nachgewiesen. In der Kontrollgruppe bestand die anamnestische Diagnose der Osteoporose, deren Ausprägung nicht quantifiziert wurde, sodass hier ein möglicher Bias zu ungunsten der Therapiegruppe bestehen könnte.

In unserer Therapiegruppe wurden Blutungen im Bereich des Sternums zusätzlich zu den üblichen Verfahren, durch das mit Fibrinogen und Thrombin beschichtete Kollagenvlies gestillt. In vielen Studien wurde die blutstillende Wirkung von Kollagenvlies und seine gute Verträglichkeit untersucht [2, 4, 15, 48, 54, 81, 87]. Wir wendeten das Kollagenvlies nicht wie im herkömmlichen Gebrauch nur an Gefäßwänden an [48, 54, 81, 92], sondern nutzen den blutungsstillenden Effekt des Kollagenvlieses an den Sternumschnittflächen bei ausgedünnter Spongiosa, was bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Es ist nichts darüber bekannt, ob das Vlies im Bereich des Knochens eine Aus- oder Nebenwirkungen erzielt. Nach ausführlicher Literaturrecherche habe ich keine vergleichbare Studie zu diesem Thema gefunden. Unsere Studie ist die erste Studie, welche sich mit der Verwendung eines Kollagenvlieses an knöchernen Strukturen beschäftigt.

Über folgende theoretische Überlegung könnte das mit Fibrin beschichtete Kollagenvlies die Knochenheilung positiv beeinflussen: Das Blut, welches in den

Knochenhöhlen entsteht, verbleibt hinter dem Vlies. Das Hämatom wird durch das Granulationsgewebe organisiert, umgebaut und verknöchert. Zudem wird durch das Vlies die Kontaktfläche, bei durch Osteoporose bzw. durch makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum fehlendem Knochenmark, vergrößert, da nicht nur die beiden Kortikalisflächen miteinander in Kontakt treten können, sondern auch das Kollagenvlies. Es wurden nicht nur die Blutung im Bereich des Sternums gestillt, sondern gleichzeitig die Kontaktflächen der Sternumschnittfläche vergrößert, was einem Verrutschen der Knochenschnittfläche entgegenwirkt. Hierdurch wird einer Sternuminstabilität vorgebeugt und die Knochenheilung durch Kollagen als Knochengrundsubstanz begünstigt. Eine prospektiv randomisiert und kontrollierte Studie zur Überprüfung dieses möglichen positiven Effektes ist notwendig und gerechtfertigt. Eine denkbare Störung der Knochenheilung auf Grund des Kollagenvlieses zwischen den beiden Sternumhälften, konnten wir in dieser Studie nicht feststellen.

Die Infektionsrate war in beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich. Der CRP-Wert, als unspezifischer Entzündungsparameter, der als Akute-Phase-Protein vor allem bei bakteriellen Infektionen ansteigt, war im Mittel höher in der Kontroll- als in der Therapiegruppe. Das C-reaktive Protein gehört zu den Pentraxinen und wird in der Leber gebildet [39]. Es handelt sich hierbei um einen unspezifischen Entzündungsparameter, welcher unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen dient (vor allem bakterieller Infektionen). Die CRP-Konzentration im Plasma folgt der Krankheitsaktivität um 12-24 Stunden. Beim gesunden Menschen ist das CRP auch im Blut nachweisbar, als Normalwerte gelten Werte bis 10 mg/l. Ein CRP-Anstieg findet sich postoperativ immer [34, 39, 68, 88]. Grundsätzlich lassen sich die CRP-Werte in drei Gruppen einteilen: 10 und 50 mg/l sind bei leichten oder lokalen (örtlich begrenzten) Entzündungen zu messen, >50 mg/l bei schweren Entzündungen und >100 mg/l bei sehr schweren Erkrankungen, bakteriellen Infektionen und/oder einer Sepsis. Im Rahmen einer Herzoperation wird durch das Operationstrauma und die Verwendung der Herz-Lungenmaschine immer eine ausgedehnte Entzündungsreaktion und Kaskadenaktivierung verursacht. Ein CRP-Anstieg ist hier unvermeidlich [26]. Wir haben den postoperativen CRP-Verlauf beider Gruppen verglichen. Die Kontrollgruppe erreichte hier höhere Durchschnittswerte als die Therapiegruppe. Das Maximum war hier am 3-5. postoperativen Tag erreicht und

lag höher als in der Therapiegruppe. Der Unterschied erreichte keine Signifikanz. Festzustellen ist, dass die Anwendung des Kollagenvlies am Sternum nicht zu einer erhöhten systemischen Entzündungsreaktion führt.

Eine Kontrolle der Wund- und vor allem der Knochenheilung durch Computertomographie (CT) war nicht möglich, da nicht jeder Patient postoperativ ein CT erhält. Eine Bestrahlung zu Studienzwecken wäre zudem nicht gerechtfertigt und ist von der Ethikkommission abgelehnt worden. Die Beurteilung der Wundheilung erfolgte täglich durch die behandelnden Ärzte in den Visiten und wurde bei Entlassung im Abschlussbrief festgehalten.

Postoperative Komplikationen stehen in der Literatur in Korrelation mit dem Alter. So steigt nach dem EuroSCORE das Risiko für postoperative Letalität bei herzchirurgischen Eingriffen mit dem Alter ab 65 Jahren alle fünf Jahre um einen Score Punkt [58, 59, 78]. Unsere Patienten waren im Durchschnitt 71,5 Jahre alt. Laut der Studie von Edwards et al. liegt die Mortalität der herzchirurgischen Operationen bei den Patienten über 70 Jahren bei 6% (im Vergleich zu 2,4%). Sind die Patienten über 80 Jahre alt, so liegt die Operationssterblichkeit sogar bei über 10% [65], in Kombination mit dem Faktor „Dringlichkeit der OP“ sogar bei über 10% [18]. Das Operationsrisiko ist bei dringlichen Operationen und vor allem bei Notoperationen im Vergleich zu Elektiveingriffen deutlich erhöht. In einer Studie zeigen Tomasco et al., dass die Mortalitätsrate bei dringlichen Operationen 7,4% und bei Notoperationen 13,4-31,7% beträgt [93]. Innerhalb von 30 Tagen verstarben sechs (12%) der 50 Patienten dieser Studie. Vier dieser Patienten (16%) gehörten der Therapiegruppe an, zwei (8%) der Kontrollgruppe. Beachtet man nun, dass unsere Patienten im Mittel über 70 Jahre alt und die Dringlichkeits- und Notfallindikation in 34% der Fälle gegeben war, ist die in dieser Analyse nachgewiesene Letalität von 12% erklärbar. Die Patienten der Therapiegruppe sind im Mittel ein Jahr älter, in 56% der Fälle wurden Dringliche- oder Notfalloperationen durchgeführt, was die erhöhte Sterblichkeit in dieser Gruppe erklären könnte. Wenn man jetzt nur die Operationsindikation bewertet, lag das Risiko postoperative Komplikationen zu entwickeln in der Therapiegruppe, deutlich höher. In der Kontrollgruppe unterzogen sich 88% der Patienten einem Elektiveingriff (Therapiegruppe 44%), und hatten somit ein vermindertes Risiko. Dennoch zeigt die Kontrollgruppe eine höhere Wundheilungsstörung und Re-Operationsrate im Vergleich zur Therapiegruppe.

Das höhere perioperative Risiko drückt sich auch im EuroSCORE aus, der in der Therapiegruppe im Mittel 10 Punkte und in der Kontrollgruppe 8 Punkte aufwies. Den EuroSCORE als Hilfe zur Einschätzung des Letalitätsrisikos bei herzchirurgischen Operationen setzten wir zusätzlich zu unserem Matching Verfahren ein, um einen Vergleich der Gruppen zu verdeutlichen. Dieser Score stellt ein objektives Verfahren dar, um die postoperative Frühletalität der Patienten besser abschätzen zu können. Wir arbeiteten mit dem EuroSCORE I, da unsere Daten aus dem Zeitraum von 2006-2011 stammen. Der EuroSCORE II wurde erst ab Ende des Jahres 2011 verwendet. Unser Outcome bezog sich auf 30 Tage postoperativ. Der EuroSCORE beschreibt ebenfalls das Risiko der 30-Tage-Letalität postoperativ [21, 58, 59, 78]. Die Patienten in unseren beiden Gruppen hatten laut den Ergebnissen des EuroSCORE ein deutlich erhöhtes Risiko postoperativ zu versterben. In der Therapiegruppe lag der Median bei 11 (Range 4-16) EuroSCORE Punkten, in der Kontrollgruppe bei 8 (Range 3-21). Bereits bei über 6 EuroSCORE Punkten liegt ein hohes postoperatives Letalitätsrisiko vor. Die reale Sterblichkeit war in beiden Gruppen niedriger als durch den EuroSCORE erwartet (Therapiegruppe: Letalität 16% Prognose 22%; Kontrollgruppe: Letalität 8%, Prognose 15%). Die OddsRatio (Therapiegruppe:Kontrollgruppe) für die 30-Tage Sterblichkeit ist gegenüber der OddsRatio der durch den EuroSCORE erwarteten Letalität 1,56 erhöht. Die Wahrscheinlichkeit postoperativ innerhalb von 30 Tagen zu versterben ist in der Therapiegruppe also fast zweimal so groß, wie in der Kontrollgruppe.

Die Letalitätsrate war zwar in der Therapiegruppe erhöht, jedoch nicht doppelt so hoch und zum anderen ist dies eher auf das Risikoprofil der Patienten, als auf die Anwendung des Kollagenvlieses zurückzuführen. Bei der Sterblichkeit spielen auch weitere Krankheitsbilder des Patienten eine wichtige Rolle, die in unserer Analyse nicht erfasst wurden. Das Operationsrisiko kann bei gleichem Operateur in Abhängigkeit des klinischen Bildes deutlich variieren [27]. Letztendlich zeigen die Tabellen 12 und 13, dass der Tod lediglich eines Patienten aus der Therapiegruppe in Zusammenhang mit einer Sternuminstabilität und Wundinfektion steht. Alle anderen der 5 Verstorbenen verstarben aufgrund von nicht sternumassoziierten anderen Ursachen. Eine Erhöhung der Sterblichkeit durch Anwendung von Kollagenfließ am Sternum bestand somit in unserem Patientenkollektiv nicht.

Die Einteilung der ASA Klassifikation zeigt, dass in der Therapiegruppe 17 (68%) und in der Kontrollgruppe 22 Patienten (88%) der ASA-Klassifikation 3

angehörten und insgesamt acht Patienten (32%) der Therapiegruppe und nur drei der Kontrollgruppe (12%) zu den ASA 4 und 5 zählten. Eggebrecht et al. publizierten in einer Studie von 2005, dass die perioperative Letalität mit der ASA-Klassifikation korreliert und eine Einstufung in der ASA-Klassifikation  $\geq 4$  zu einer signifikant höheren postoperativen Mortalitätsrate führt [19]. Trotz der subjektiven Einteilung durch den Anästhesisten in diese Klassifikation, scheint eine prognostische Aussagekraft zu bestehen, da neben den Risikofaktoren auch aktuelle Zustände und Vorerkrankungen miteinbezogen werden und ein Gesamtprofil des Patienten mit einschließt. Mit einem Trend zum statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,181$ ) unterstützt auch dieses Ergebnis, dass trotz erhöhtem Gesamtrisikoprofil der Patienten der Therapiegruppe, diese ein gutes Out-come haben. Der ASA-Index alleine reicht jedoch nicht aus, das Narkoserisiko der Herzoperation zu beurteilen, er gibt jedoch einen prognostischen Hinweis darauf [49].

Es gibt zahlreiche retro- und prospektive Studien, welche sich mit dem Thema der Knochen- und Wundheilung befassen haben und eine Vielzahl von Risikofaktoren zusammentragen. Am häufigsten werden als Risiken bei den präoperativen Faktoren das erhöhte Lebensalter, männliches Geschlecht, Adipositas, Nikotinkonsum und pAVK aufgezählt. Bei den postoperativen Risikofaktoren werden in der Literatur vor allem die Re-Operation, sowie die Krankenhaus- und Intensivliegedauer erwähnt [1, 11, 14, 30, 36, 47, 57, 59, 78]. Wir haben in unserer Studie diese Daten in beiden Gruppen erfasst und einander gegenübergestellt. Die in Hinblick auf das Auftreten einer operationspflichtigen Sternuminstabilität relevanten Risikofaktoren waren in beiden Gruppen gleich verteilt, sodass die Studie eine Aussage über den Einfluss von mit Fibrin beschichtetem Kollagen auf die Wund- und Knochenheilung zulässt.

Bei den Risikofaktoren lagen kaum Unterschiede in beiden Gruppen vor. Deshalb könnte man bei gleichem Risikoprofil und Schweregrad der Operationseingriffen die verbesserte WH postoperativ, die geringere Sternuminstabilitätsrate, die niedrigere Entzündungsraten und die niedrigere Re-Operationsrate dem Kollagenvlies zuordnen. Durch die verringerten Blutungen aus dem Sternum und die vergrößerte Kontaktfläche der Sternumhälften wird die Stabilität des Brustkorbs erhöht und Blutungen verringert und eine Wund- und Knochenheilung verbessert und somit die Re-Operationsrate herabgesetzt.

Nebenwirkungen durch das Kollagenvlies wurden keine festgestellt. Es traten keine speziellen Wundinfektionen auf. Auch bei den re-operierten Patienten wurden bei erneuter Sternotomie keine pathologisch veränderten Sternumränder festgestellt.

Weitere umfangreiche klinische Studien mit größerer Stichprobengröße sind notwendig, um die klinische Wirksamkeit belegen und den Einsatz des Kollagenvlieses bezüglich seiner Wirkung und Verbesserung der KH und WH vorbehaltlos empfehlen zu können. Unsere Auswahl des Patientenkollektives zeigt ein gleich verteiltes Risikoprofil, welches Vergleiche gut ermöglicht. So kann eine Beurteilung des Einflusses exogene Faktoren auf die Wundheilung (in unserem Fall das Kollagenvlies), bei weitestgehend gleichen Ausgangsbedingungen, gut erfolgen. Durch die geringe Stichprobengröße unserer Studie ist die Aussagefähigkeit der statistischen Analyse begrenzt. Jedoch bleibt zu bedenken, dass bei der Untersuchung einer größeren Stichprobe und gleich bleibenden Einflussstärken eine statistische Signifikanz auftritt, d.h. dass die Inzidenz postoperativer sternaler Wundheilungsstörungen durch die Verwendung von Kollagenvlies an den Sternumrändern möglicherweise sinkt.

## **4.2 Stärken und Schwächen der Studie**

Die Studie umfasst insgesamt 50 Patienten. Die relative kleine Fallzahl ist generell ein Nachteil dieser Arbeit, da sich in Bezug auf die statistische Auswertung Einschränkungen ergeben. Korrelationen und statistische Analysen sind daher nur begrenzt möglich. Allerdings wurden alle Patienten, an den das Kollagenvlies angewendet wurde, eingeschlossen. Positiv zu bewerten ist ebenfalls, dass es keine Lücken in unserer Datenerhebung gibt und alle Patienten und Daten komplett ausgewertet werden konnten. Zu jedem Patienten konnten alle Parameter aus der Datenbank entnommen werden. Bei der Datenerhebung mussten wir vor allem auf die Dokumentationssorgfalt vertrauen- vor allem der Anästhesie, da wir die meisten Daten aus den Anästhesieprotokollen entnahmen. Dadurch, dass die Prämedikation, die Narkose und somit die Protokollierung der Daten von unterschiedlichen Anästhesisten vollzogen wurden, ergibt sich ein möglicher Fehlerfaktor, welcher in beiden Gruppen unterschiedlich ausgeprägt sein könnte. Die Datenerhebung wurde jedoch immer von der gleichen Personalgruppe vollzogen, welche mit dem System vertraut war. Bei den Operationen konnten wir dies minimieren, da alle Patienten vom gleichen Operateur behandelt wurden. Durch das erfolgreiche Matching konnten zwei gut vergleichbare Gruppen untersucht werden. Gleichwohl hat die vorgelegte Studie auf Grund des retrospektiven Designs nur eine eingeschränkte Beweiskraft.



## **5 Schlussfolgerung Bedeutung der Studie**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kollagenvlies, angewandt im Bereich des Sternums, keine Nachteile, Nebenwirkungen und erhöhte Komplikationen im perioperativen Verlauf mit sich bringt, sondern sogar eine geringere Re-Operationsrate zur Folge hat. Die Ergebnisse der geringeren Anzahl der Re-Operationen und Sternuminstabilität stellen wichtige klinische Argumente für diese Operationstechnik dar. Durch den Gebrauch von Kollagenvlies bei Sternotomien könnten die postoperative Sternuminstabilität reduziert, Blutungen im Bereich des Sternums verringert und somit ggf. auch die Anzahl der Re-Operationen vermindert werden.

Eine vergleichende Studie mit einer größeren Power, randomisiert, kontrolliert und prospektiv, könnte den positiven Effekt (bessere Wund- und Knochenheilung) des Kollagenvlieses auf die Sternumstabilität nach medianer Sternotomie nachweisen.

## **6 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Sternuminstabilität ist eine der häufigsten Komplikationen nach Sternotomien. Diabetes mellitus, Osteoporose und Adipositas sind unter anderem Risikofaktoren, welche die Sternuminstabilität um mehr als 14% erhöhen können. In unserer Studie prüfen wir den Einfluss von Kollagenvlies auf die Sternuminstabilität, sowie seine Wirkung auf die Wund- und Knochenheilung nach medianer Sternotomie.

### **Methode**

Es handelt sich um eine retrospektive matched pair Studie, in welcher wir den Einfluss von Kollagenvlies (Tachosil<sup>®</sup>, Firma Takeda, Konstanz Deutschland) auf die Sternuminstabilität und Wund- und Knochenheilung nach medianer Sternotomie untersucht haben. Jeder Patient, bei dem Kollagenvlies an den Sternumhälften zur Blutstillung der Spongiosa nach medianer Sternotomie angewandt wurde, nahm an der Studie teil. Das Fibrin-Kollagen-Vlies wurde auf beiden Sternumhälften vor Verdrahtung des Sternums bei Patienten mit makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum eingesetzt. Sternumstabilität und Wundheilung wurden postoperativ im Verlauf beobachtet und notiert. Die Ergebnisse wurden mit einer Matched Pairs Kontrollgruppe verglichen. Die Kriterien zum Matchen waren: Geschlecht, Alter, Osteoporose bzw. makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinkonsum, BMI und Operationsdatum. Die Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fischer auf Unterschiede überprüft und die Zielparameter- Sternuminstabilität, Wundheilung, Re-Operationsrate, sowie 30 Tage Mortalität- untersucht.

### **Ergebnis**

Von 2006 bis 2011 wurde bei 25 Patienten Kollagenvlies zwischen den beiden Sternumhälften angelegt, 22 Patienten davon waren weiblich. Das mittlere Alter lag bei  $72,2 \pm 10,2$  Jahren. In den Grundcharakteristika gab es keine Unterschiede zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe. Sternuminstabilität wurde postoperativ bei einem Patienten (4%) der Therapiegruppe und fünf Patienten (20%) in der Kontrollgruppe festgestellt, es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor ( $p=0,189$ ). Zu Wundheilungsstörungen kam es bei einem Patienten (4%) aus der Therapiegruppe und

bei zwei Patienten (8%) aus der Kontrollgruppe ( $p=1,000$ ). Zu Re-Operationen kam es bei vier Patienten (16%) aus der Therapiegruppe und bei sechs Patienten (24%) aus der Kontrollgruppe ( $p=0,725$ ). Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben vier Patienten (16%) aus der Therapiegruppe und zwei (8%) aus der Kontrollgruppe ( $p=0,349$ ).

### **Schlussfolgerung**

Der Gebrauch von Kollagenvlies an beiden Sternumhälften vermindert bei Osteoporosepatienten bzw. bei Patienten mit makroskopisch ausgedünnter spongiöser Knochenstruktur am Sternum die Häufigkeit von Sternuminstabilitäten. Aufgrund des Studiendesigns und der geringen Anzahl von Patienten haben die Ergebnisse unserer Untersuchung nur einen hypothesen-generierenden Effekt. Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie ist notwendig, um den positiven Effekt von Kollagenvlies auf die Sternuminstabilität nach medianer Sternotomie zu beweisen.

## 7 Summary

### Objectives

Sternal instability is a serious complication following cardiac surgery. Diabetes mellitus, osteoporosis and obesity are risk factors, which increase incidence of sternal instability up to 14%. Fibrin coated collagen fleece is used to achieve hemostasis in cardiac surgery in different settings. We examined the influence of fibrin coated collagen fleece on sternal stability and wound healing when used on the cut surface of the sternum after median sternotomy.

### Methods

We present a retrospective pair matched study, in which we examined the influence of a fibrin coated collagen fleece (Tachosil®, Fa. Takeda, Konstanz Deutschland) on sternal stability and wound healing after median sternotomy. Every patient on whom a collagen fleece was applied in order to stop sternal bleeding after median sternotomy was included in the study. The fibrin coated collagen fleece was applied on both halves of the sternum before closure in patients with cancellous sternum in case of intense bleeding from the spongiosa. Sternal stability and wound healing were examined postoperatively. Results were compared with a pair matched control group. Pair match criteria were: Sex, age, osteoporosis (and respectively macroscopic thin cancellous bone), Diabetes mellitus typ 2, Nicotin, BMI and date of operation. Groups were compared by Fisher's exact Test for differences in sternal instability, wound disorders, requiring re-operation and 30 day mortality.

### Results

From 2006 to 2011, 25 patients were treated with fibrin coated collagen fleece on the cut surface of the sternum. 22 patients were female. Mean age was  $72.2 \pm 10.2$  years. There were no differences regarding baseline characteristics between the study group and the control group. Sternal instability occurred in one patient in the study group (4%) and five patients in the control group (20%) but there were no significant differences between these groups ( $p=0.189$ ). Wound disorders appeared in one patient (4%) in the study group and in two (8%) of the control group ( $p=1,000$ ). Reoperations were necessary in four patients of the study group (16%) and six patients of the control group

(24%) ( $p=0.725$ ). 30 day mortality was four patients (16%) in the study group versus two patients (8%) in the control group ( $p=0.349$ ).

## **Conclusion**

The use of fibrin coated collagen fleece on the cut surface of the sternum in patients with osteoporosis (and respectively macroscopic thin cancellous bone) results in less sternal instability. Due to the study design and small number of patients, differences between the treatment group and the matched group the result in low level of evidence. A prospective randomized controlled trial is necessary to prove a possible positive effect of fibrin coated collagen fleece on sternal stability after median sternotomy.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DXA	dual-energy-x-ray-absorptiometrie= Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICPM	Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin
ITS	Intensivstation
ITS-Zeit	Verweildauer Intensivstation
kg	Kilogramm
KH	Knochenheilung
KH-Zeit	Verweildauer Krankenhaus insgesamt
LVEF	Linksventrikulärer Ejektionsfraktion
max.	Maximal
min.	Minimal
Min	Minuten
OP	Operation
OP-Zeit	Operationszeit (Operationsdauer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Reha	Rehabilitation

Re-OP	Re-Operation = Wiederholungsoperation
SD	Standardabweichung
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
Tbl.	Tabelle
VAC	Vacuum assisted closure (VAC-System= Vakuumpumpensystem)
WH	Wundheilung
WHO	World Health Organization
WHST	Wundheilungsstörung

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Phasen bei primärer und sekundärer Wundheilung .....	8
Abbildung 2: Patient nach medianer Sternotomie, mit ausgeprägter sternaler Wundheilungsstörung und Re-Operation mit Anlage einer Vacuum-Pumpe .....	13
Abbildung 3: Verpackung TachoSil® von der Firma Takeda .....	18
Abbildung 4: TachoSil® mit der aktiven gelben Seite (oben), TachoSil® mit der inaktiven weißen Seite (unten) .....	19
Abbildung 5: Sternotomie, Sternumränder .....	26
Abbildung 6: Eingelegtes Kollagenvlies (TachoSil®) .....	26
Abbildung 7: Verdrahtung nach Einlage des Kollagenvlieses .....	27
Abbildung 8: Patient nach medianer Sternotomie, Verschluss der sternalen Wunde .....	27
Abbildung 9: Studienablauf .....	34
Abbildung 10: Verteilung der ASA-Klassifikation .....	38
Abbildung 11: Verteilung der OP-Dringlichkeit .....	39
Abbildung 12: Verteilung des Alters aufgesplittet in den Gruppen .....	43
Abbildung 13: Größenverteilung Therapiegruppe .....	44
Abbildung 14: Größenverteilung Kontrollgruppe .....	44
Abbildung 15: Gewichtverteilung .....	45
Abbildung 16: BMI -Verteilung .....	46
Abbildung 17: HLM-Zeit .....	47
Abbildung 18: Operationszeit .....	47
Abbildung 19: Krankenhausliegedauer .....	48
Abbildung 20: Intensivstation Liegedauer .....	48
Abbildung 21: Maximal gemessene CRP-Werte postoperativ .....	49
Abbildung 22: CRP-Verlauf, Graphische Darstellung .....	50



## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für WHST nach Sternotomien.....	6
Tabelle 2: Osteoporoseeinteilung.....	11
Tabelle 3: Risikofaktoren des EuroSCORE.....	15
Tabelle 4: BMI Klassifikation.....	28
Tabelle 5: Präoperative Daten.....	37
Tabelle 6: EuroSCORE Auswertung.....	40
Tabelle 7: Postoperative Daten.....	41
Tabelle 8: Re-Operationen beider Gruppen im Vergleich.....	42
Tabelle 9: BMI-Verteilung nach den Richtlinien der WHO.....	46
Tabelle 10: CRP-Verlauf.....	50
Tabelle 11: OPS-Codes der operativen Eingriffe.....	51
Tabelle 12: Vergleich der präoperativen Daten, der im Verlauf von 30 Tagen postoperativ verstorbenen Patienten.....	53
Tabelle 13: Vergleich der präoperativen Daten der ersten Operation der Patienten mit Sternuminstabilität.....	54

## 11 Literaturverzeichnis

- [1] Abboud, C.S., Wey, S.B. and Baltar, V.T. 2004. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 77, 2 (Feb. 2004), 676–83.
- [2] Agus, G.B., Bono, A. V, Mira, E., Olivero, S., Peilowich, A., Homdrum, E. and Benelli, C. Hemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid hemostatic agent. *International surgery*. 81, 3, 316–9.
- [3] Aldrich, J. 2005. Fisher and Regression. *Statistical Science*. 20, 4 (2005), 401–417.
- [4] Bajardi, G., Pecoraro, F. and Mirabella, D. 2009. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *Journal of cardiothoracic surgery*. 4, (Jan. 2009), 60.
- [5] Baskett, R.J., MacDougall, C.E. and Ross, D.B. 1999. Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review. *The Annals of Thoracic Surgery*. 67, 2 (Feb. 1999), 462–465.
- [6] Bauer, M., Diemer, M., Ansorg, J., Schleppers, A., Bauer, K., Bomplitz, M. and Tsekos, E. 2008. Glossar perioperativer Prozesszeiten und Kennzahlen \* – Eine gemeinsame Empfehlung von DGAI , BDA , BDC und VOPM – The German Perioperative Procedural Time Glossary – A concerted recommendation. *Anästhesie Intensivmedizin*. 49 (2008), 93–105.
- [7] Berchtold, R., Bruch, H.-P. and Trentz, O. 2005. Chirurgie. *Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 1296.
- [8] Bhatti, F. and Dunning, J. 2003. Does liberal use of bone wax increase the risk of mediastinitis? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2, 4 (Dec. 2003), 410–2.
- [9] Bitkover, C.Y. and Gårdlund, B. 1998. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors. *The Annals of thoracic surgery*. 65, 1 (Jan. 1998), 36–40.
- [10] Böcker, W. 2008. *Rep.Pathologie*. Elsevier,Urban&FischerVerlag.
- [11] Borger, M.A., Rao, V., Weisel, R.D., Ivanov, J., Cohen, G., Scully, H.E. and David, T.E. 1998. Deep Sternal Wound Infection: Risk Factors and Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*. 65, 4 (Apr. 1998), 1050–1056.
- [12] Brutus, J.P., Nikolis, a, Perreault, I., Harris, P.G. and Cordoba, C. 2004. The unilateral pectoralis major island flap, an efficient and straightforward procedure for reconstruction of full length sternal defects after postoperative mediastinal wound infection. *British journal of plastic surgery*. 57, 8 (Dec. 2004), 803–5.

- [13] Cañas-Cañas, A., Lima-Cañadas, P.P., López-Almodóvar, L.F., Serrano-Martínez, F., Paredes-Astillero, I., Torres-Crespo, M.J., Muñoz-Martínez, M.J., Pérez-Fariña, A., Porro-Hernández, J., Bustos-Molina, F. and Calleja-Hernández, M. 2005. [Prophylaxis of sternal dehiscence in obese patients through systematic application of Robicsek closure]. *Cirugía española*. 78, 2 (Aug. 2005), 100–2.
- [14] Crabtree, T.D., Codd, J.E., Fraser, V.J., Bailey, M.S., Olsen, M. a and Damiano, R.J. 2004. Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 16, 1 (Mar. 2004), 53–61.
- [15] Czerny, M., Verrel, F., Weber, H., Müller, N., Kircheis, L., Lang, W., Steckmeier, B. and Trubel, W. 2000. Collagen patch coated with fibrin glue components. Treatment of suture hole bleedings in vascular reconstruction. *The Journal of cardiovascular surgery*. 41, 4 (Aug. 2000), 553–7.
- [16] Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenversicherung (PKV) and Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) 2013. *Deutsche Kodierrichtlinien, Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren*.
- [17] Doyle, A.J., Large, S.R. and Murphy, F. 2005. Sternal wound dehiscence after internal mammary artery harvesting. Logical management. Part 2. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 4, 6 (Dec. 2005), 511–3.
- [18] Edwards, F.H., Clark, R.E. and Schwartz, M. 1994. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *The Annals of thoracic surgery*. 57, 1 (Jan. 1994), 12–9.
- [19] Eggebrecht, H., Herold, U., Kuhnt, O., Schmermund, A., Bartel, T., Martini, S., Lind, A., Naber, C.K., Kienbaum, P., Kühl, H., Peters, J., Jakob, H., Erbel, R. and Baumgart, D. 2005. Endovascular stent-graft treatment of aortic dissection: determinants of post-interventional outcome. *European heart journal*. 26, 5 (Mar. 2005), 489–97.
- [20] euroSCORE Calculators: <http://euroscore.org/calculators.htm>.
- [21] euroSCORE.org - The official website of the euroSCORE cardiac surgery scoring system: <http://www.euroscore.org/>.
- [22] Falagas, M.E. and Rosmarakis, E.S. 2006. Recurrent post-sternotomy mediastinitis. *The Journal of infection*. 52, 5 (May 2006), e151–4.
- [23] Furnary, A.P., Zerr, K.J., Grunkemeier, G.L. and Starr, A. 1999. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *The Annals of thoracic surgery*. 67, 2 (Feb. 1999), 352–60; discussion 360–2.

- [24] Gaston, M.S. and Simpson, A.H.R.W. 2007. Inhibition of fracture healing. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. 89, 12 (Dec. 2007), 1553–60.
- [25] Ghazi, B.H., Carlson, G.W. and Losken, A. 2008. Use of the greater omentum for reconstruction of infected sternotomy wounds: a prognostic indicator. *Annals of plastic surgery*. 60, 2 (Feb. 2008), 169–73.
- [26] Görlach, G., Sroka, J., Heidt, M., Knez, I., Sablotzki, A., Schönburg, M., Akintürk, H., Roth, P., Wozniak, G. and Vogt, P.R. 2003. Intracellular adhesion molecule-1 in patients developing pulmonary insufficiency after cardiopulmonary bypass. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 51, 3 (Jun. 2003), 138–41.
- [27] Goyal, S., Henry, M. and Mohajeri, M. 2005. Outcome and quality of life after cardiac surgery in octogenarians. *ANZ journal of surgery*. 75, 6 (Jun. 2005), 429–35.
- [28] Grando, J., Tristan, A., Vanhems, P., Célard, M., Lehot, J.-J., Bastien, O. and Vandenesch, F. 2005. Weight as a risk factor of mediastinitis after cardiac surgery in context of insufficient dosage of prophylactic antibiotic. *The Annals of thoracic surgery*. 80, 1 (Jul. 2005), 383–4; author reply 384.
- [29] Greig, A.V.H., Geh, J.L.C., Khanduja, V. and Shibu, M. 2007. Choice of flap for the management of deep sternal wound infection--an anatomical classification. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 60, 4 (Jan. 2007), 372–8.
- [30] Gummert, J.F., Barten, M.J., Hans, C., Kluge, M., Doll, N., Walther, T., Hentschel, B., Schmitt, D. V, Mohr, F.W. and Diegeler, a 2002. Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 50, 2 (Apr. 2002), 87–91.
- [31] Harling, D.W. 1995. Consistency of ASA grading. *Anaesthesia*. 50, 7 (Jul. 1995), 659.
- [32] Haynes, S.R. and Lawler, P.G. 1995. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 50, 3 (Mar. 1995), 195–9.
- [33] Heinrichs, W., Blumrich, W., Deil, S., Freitag, M., Kutz, N., Lüdtkke, I., Röhrig, R. and Streuf, R. 2010. BDAAktuell / DGAInfo Kerndatensatz Anästhesie Version 3.0/2010 - Aktualisierter Datensatz zur Durchführung der externen Qualitätssicherung in der Anästhesie. *Anästhesie Intensivmedizin*. 51 (2010), 1–24.
- [34] Herold, G. et al. 2012. *Innere Medizin 2012*. Herold.
- [35] Hersh, R.E., Jack, J.M., Dahman, M.I., Morgan, R.F. and Drake, D.B. 2001. The vacuum-assisted closure device as a bridge to sternal wound closure. *Annals of plastic surgery*. 46, 3 (Mar. 2001), 250–4.

- [36] Hofmann, H.-S., Herrmann, M., Reitze, J., Silber, R. and Krohe, K. 2004. Sternales Wundinfektionen nach herzchirurgischer Operation unter extrakorporaler Zirkulation: Inzidenz, Verlauf und Risikofaktoren. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 18, Number 3 (2004), 141–147.
- [37] Hostetter, M.K. 1990. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes*. 39, 3 (Mar. 1990), 271–5.
- [38] Immer, F.F., Durrer, M., Mühlemann, K.S., Erni, D., Gahl, B. and Carrel, T.P. 2005. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: modality of treatment and outcome. *The Annals of thoracic surgery*. 80, 3 (Sep. 2005), 957–61.
- [39] Jenny, Nancy Swords Arnold, A.M., Kuller, L.H., Tracy, R.P. and Psaty, B.M. 2007. Serum Amyloid P and Cardiovascular Disease in Older Men and Women Results from the Cardiovascular Health Study. *American Heart Association*. (2007), 351–358.
- [40] Jones, G., Jurkiewicz, M.J., Bostwick, J., Wood, R., Bried, J.T., Culbertson, J., Howell, R., Eaves, F., Carlson, G. and Nahai, F. 1997. Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience. *Annals of surgery*. 225, 6 (Jun. 1997), 766–76; discussion 776–8.
- [41] Jurkiewicz, M.J., Bostwick, J., Hester, T.R., Bishop, J.B. and Craver, J. 1980. Infected median sternotomy wound. Successful treatment by muscle flaps. *Annals of surgery*. 191, 6 (Jun. 1980), 738–44.
- [42] Karthik, S., Grayson, A.D., McCarron, E.E., Pullan, D.M. and Desmond, M.J. 2004. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *The Annals of thoracic surgery*. 78, 2 (Aug. 2004), 527–34; discussion 534.
- [43] Kirbas, A., Celik, S., Gurer, O., Yildiz, Y. and Isik, O. 2011. Sternal wrapping for the prevention of sternal morbidity in elderly osteoporotic patients undergoing median sternotomy. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 38, 2 (Jan. 2011), 132–6.
- [44] Klesius, A. 2004. Successful treatment of deep sternal infections following open heart surgery by bilateral pectoralis major flaps. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 25, 2 (Feb. 2004), 218–223.
- [45] Kohli, M., Yuan, L., Escobar, M., David, T., Gillis, G., Comm, B., Garcia, M. and Conly, J. 2003. A risk index for sternal surgical wound infection after cardiovascular surgery. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 24, 1 (Jan. 2003), 17–25.
- [46] Kramer, M. 2004. *Kompendium der Allgemeinen Veterinärchirurgie*. Schlütersche Verlag.

- [47] Kuroczynski, W., Peivandi, A., Pruefer, D., Dahm, M. and Oelert, H. 2005. Präoperative Risikofaktoren und sternale Wundheilungsstörungen nach Herzoperationen mit Sternotomie im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 19, 1 (Feb. 2005), 32–36.
- [48] Kuschel, T.J., Gruszka, A., Hermanns-Sachweh, B., Elyakoubi, J., Sachweh, J.S., Vázquez-Jiménez, J.F. and Schnoering, H. 2013. Prevention of postoperative pericardial adhesions with TachoSil. *The Annals of thoracic surgery*. 95, 1 (Jan. 2013), 183–8.
- [49] Laresen, R. 2012. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*.
- [50] Little, J.P. 1995. Consistency of ASA grading. *Anaesthesia*. 50, 7 (Jul. 1995), 658–9.
- [51] Loop, F.D., Lytle, B.W., Cosgrove, D.M., Mahfood, S., McHenry, M.C., Goormastic, M., Stewart, R.W., Golding, L.A. and Taylor, P.C. 1990. J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *The Annals of thoracic surgery*. 49, 2 (Feb. 1990), 179–86; discussion 186–7.
- [52] Macrí, P., Jiménez, M.F., Novoa, N. and Varela, G. 2003. [A descriptive analysis of a series of patients diagnosed with acute mediastinitis]. *Archivos de bronconeumología*. 39, 9 (Sep. 2003), 428–30.
- [53] Mair, H., Kaczmarek, I., Oberhoffer, M., Groetzner, J., Daebritz, S. and Reichart, B. 2005. Surgicel Nu-Knit hemostat for bleeding control of fragile sternum. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 130, 2 (Aug. 2005), 605–6.
- [54] Maisano, F., Kjaergård, H.K., Bauernschmitt, R., Pavie, A., Rábago, G., Laskar, M., Marstein, J.P. and Falk, V. 2009. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 36, 4 (Oct. 2009), 708–14.
- [55] Marsell, R. and Einhorn, T. a 2011. The biology of fracture healing. *Injury*. 42, 6 (Jun. 2011), 551–5.
- [56] McMahon, M.M. and Bistrian, B.R. 1995. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infectious disease clinics of North America*. 9, 1 (Mar. 1995), 1–9.
- [57] Milano, C.A., Kesler, K., Archibald, N., Sexton, D.J. and Jones, R.H. 1995. Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Graft Surgery : Risk Factors and Long-term Survival. *Circulation*. 92, 8 (Oct. 1995), 2245–2251.

- [58] Nashef, S. a M., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A.R. and Lockowandt, U. 2012. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 41, 4 (Apr. 2012), 734–44; discussion 744–5.
- [59] Nashef, S. a, Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S. and Salamon, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 16, 1 (Jul. 1999), 9–13.
- [60] Niethard, F.U., Pfeil, J. and Biberthaler, P. 2009. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. Georg Thieme Verlag.
- [61] Nishida, H., Tomizawa, Y., Endo, M., Koyanagi, H. and Kasanuki, H. 2001. Coronary Artery Bypass With Only In Situ Bilateral Internal Thoracic Arteries and Right Gastroepiploic Artery. *Circulation*. 104, Supplement 1 (Sep. 2001), I–76–I–80.
- [62] El Oakley, R.M. and Wright, J.E. 1996. Postoperative mediastinitis: classification and management. *The Annals of thoracic surgery*. 61, 3 (Mar. 1996), 1030–6.
- [63] Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2013: 2013. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2013/>.
- [64] Owens, W.D., Felts, J.A. and Spitznagel, E.L. 1978. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 49, 4 (Oct. 1978), 239–43.
- [65] Peterson, E.D., Cowper, P.A., Jollis, J.G., Bebachuk, J.D., DeLong, E.R., Muhlbaier, L.H., Mark, D.B. and Pryor, D.B. 1995. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years or older. *Circulation*. 92, 9 Suppl (Nov. 1995), II85–91.
- [66] Phillips, A.M. 2005. Overview of the fracture healing cascade. *Injury*. 36 Suppl 3, 3 (Nov. 2005), S5–7.
- [67] Pospeschill, M. 2004. *SPSS - Durchführung fortgeschrittener statistischer Verfahren*.
- [68] Póvoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P. and Sabino, H. 2005. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 11, 2 (Feb. 2005), 101–8.
- [69] Du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G. and Blettner, M. 2010. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*. 107, 19 (May 2010), 343–8.

- [70] Ridderstolpe, L., Gill, H., Granfeldt, H., Ahlfeldt, H. and Rutberg, H. 2001. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 20, 6 (Dec. 2001), 1168–75.
- [71] Riede, U.-N., Walch, A., Wiestler, O.D. 2004. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme.
- [72] Ringelman, P.R., Vander Kolk, C.A., Cameron, D., Baumgartner, W.A. and Manson, P.N. 1994. Long-term results of flap reconstruction in median sternotomy wound infections. *Plastic and reconstructive surgery*. 93, 6 (May 1994), 1208–14; discussion 1215–6.
- [73] Robert Koch Institut 2009. Prävalenz von Osteoporose. *GEDA-Gesundheit in Deutschland Aktuell*. Robert Koch Insitut. 97–100.
- [74] Robert Koch-Institut 2007. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 50, 3 (Mar. 2007), 377–93.
- [75] Robicsek, F. 2000. Postoperative sterno-mediastinitis. *The American surgeon*. 66, 2 (Mar. 2000), 184–92.
- [76] Robicsek, F., Cook, J.W. and Rizzoni, W. 1998. Sternoplasty for incomplete sternum separation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 116, 2 (Aug. 1998), 361–2.
- [77] Robinson, P.J., Billah, B., Leder, K. and Reid, C.M. 2007. Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria . *Interactive Cardiovascular and thoracic surgery*. 6, (2007), 167–171.
- [78] Roques, F. et al. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 15, 6 (Jun. 1999), 816–22; discussion 822–3.
- [79] Roth, P. Sternotomie bei Patienten mit Osteoporose- Förderung der Blutstillung und Knochenheilung durch Kollagenvlies. *Beilage für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgen Intraopertaives Managment*. 12, 4–5.
- [80] Roth, P. Vliesgebundene Gewebeklebung in der Herzchirurgie - Kardiale Defekte einfach versiegeln. *Therapie Report Aktuell- Nycomed-Newsletter*. 4, 1–2.
- [81] Rousou, J.A. 2013. Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery: a systematic review. *Journal of cardiac surgery*. 28, 3 (May 2013), 238–47.
- [82] Saklad, M. 1941. Grading of patients for surgical procedures. *American Board of Anesthesiology*. (1941), 281–284.



- [83] Schieker, M. and Mutschler, W. 2006. [Bridging posttraumatic bony defects. Established and new methods]. *Der Unfallchirurg*. 109, 9 (Sep. 2006), 715–32.
- [84] Schnettler, R. and Steinau, H.-U. 2004. *Septische Knochenchirurgie*. Thieme Verlag.
- [85] Schroeyers, P. 2001. Aggressive primary treatment for poststernotomy acute mediastinitis: our experience with omental- and muscle flaps surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 20, 4 (Oct. 2001), 743–746.
- [86] Schumpelick, V., Kasperk, R. and Stumpf, M. 2011. *Operationsatlas Chirurgie*. 112–115.
- [87] Shimamoto, T., Marui, A., Nishina, T., Saji, Y. and Komeda, M. 2008. The TachoSil-Pledget stitch: towards eradication of suture hole bleeding. *The Annals of thoracic surgery*. 86, 6 (Dec. 2008), 2002–4.
- [88] Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P. and Lacroix, J. 2004. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 39, 2 (Jul. 2004), 206–17.
- [89] Solomon, M.P. and Granick, M.S. 1998. Bipedicicle muscle flaps in sternal wound repair. *Plastic and reconstructive surgery*. 101, 2 (Feb. 1998), 356–60.
- [90] Stumpf, M., Kasperk, R. and Schumpelick, V. 2013. *Operationsatlas Chirurgie*. Georg Thieme Verlag.
- [91] Swenne, C.L., Lindholm, C., Borowiec, J., Schnell, A.E. and Carlsson, M. 2005. Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *The Journal of hospital infection*. 61, 3 (Nov. 2005), 201–12.
- [92] Tachosil Fachinformation: 2006. <http://www.nycomed-forum.de/upload//files/Fachinfomation TachoSil.pdf>. Accessed: 2012-08-30.
- [93] Tomasco, B., Cappiello, a, Fiorilli, R., Leccese, a, Lupino, R., Romiti, a and Tesler, U.F. 1997. Surgical revascularization for acute coronary insufficiency: analysis of risk factors for hospital mortality. *The Annals of thoracic surgery*. 64, 3 (Sep. 1997), 678–83.
- [94] Trick, W.E., Scheckler, W.E., Tokars, J.I., Jones, K.C., Reppen, M.L., Smith, E.M. and Jarvis, W.R. 2000. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 119, 1 (Jan. 2000), 108–14.
- [95] Ulicny, K.S. and Hiratzka, L.F. 1991. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *Journal of cardiac surgery*. 6, 2 (Jun. 1991), 338–51.

- [96] Vestergaard, R.F., Jensen, H., Vind-Kezunovic, S., Jakobsen, T., Søballe, K. and Hasenkam, J.M. 2010. Bone healing after median sternotomy: a comparison of two hemostatic devices. *Journal of cardiothoracic surgery*. 5, 1 (Jan. 2010), 117.
- [97] WHO : Global Database on Body Mass Index: 2004.  
[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- [98] Zerr, K.J., Furnary, A.P., Grunkemeier, G.L., Bookin, S., Kanhere, V. and Starr, A. 1997. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*. 63, 2 (Feb. 1997), 356–61.
- [99] Ziemer, G. and Haverich, A. 2010. *Herzchirurgie Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer Verlag GmbH.

## **12 Publikationsverzeichnis**

Stella J., Henrich M., Buess M., Wolff M: Zentraler Venenkatheter. Notfallmedizin  
up2date; Juni 2013; Seite 86-90.

## 13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 14 Danksagung

An erster Stelle möchte ich, Herrn Prof. Dr. Böning, Direktor der Abteilung für Kardiovaskulärchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, für die freundliche Überlassung des Themas und seine fördernde Kritik danken, welche zur deutlichen Aufwertung dieser Arbeit führte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Peter Roth für die hingebungsvolle Betreuung dieser Arbeit. Seit der herzlichen Aufnahme in seine Arbeitsgruppe stand er mir mit seiner unersetzlichen fachlichen und menschlichen Unterstützung jeder Zeit zur Seite. Die Arbeit mit Herrn Roth zeigte mir die großen Chancen von respektvoller und freundschaftlicher Zusammenarbeit auf, welche ich so auf dieser Ebene noch nicht erlebt habe.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Röhrig und seinem Team (v.a. Herrn Raphael W. Majeed und Herrn Janko Ahlbrandt) aus der EDV der Abteilung Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, für seine hilfreiche Unterstützung bei der Statistik und die Beantwortung meiner vielen Fragen, sowie fürs Matchen meiner Kontrollgruppe.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern, Alfonso und Birgit Stella, sowie meiner Schwester Kristina mit ihrem Mann Jan, welche mir das Studium ermöglichten und mir bedingungslos in allen Bereich des Lebens zur Seite stehen und für mich da sind, wann immer ich sie brauche, die mir Mut machen und an mich glauben und die mir sehr wichtig sind.

Vielen Dank auch meinem lieben Freund, Michael Buess, welcher viele Abende ohne mich verbringen musste und mir mit Rat und Tat (vor allem in Sachen Computertechniken) immer zur Seite steht und mich motiviert und aufbaut.

Sowie meinen Freunden Anna Sauerbier, Bianca Dotta, Patrick Czelinski sowie Urs Buess, welche mir bei den Korrekturen halfen und mich wie Anna-Lena Schmitz und Emmanuel Schneck immer wieder ermunterten weiter zu machen und nicht aufzugeben.